

**STUDIEN ZUR ^{192}Ir AFTERLOADING-BESTRAHLUNG
DER PROSTATA DES HUNDES - UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
THERMOLUMINESZENZ-DOSIMETRIE**

MANFRED REUTER

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Günther Blumel

Arbeit angefertigt unter Leitung von
Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt

vorgelegt über: Prof. Dr. med. vet. K. Tempel,
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie,
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Studien zur ^{192}Ir Afterloading-Bestrahlung der
Prostata des Hundes - unter besonderer Berücksichtigung
der Thermolumineszenz-Dosimetrie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Manfred Reuter
aus München

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. K. Tempel

Korreferent: Prof. Dr. Dr.habil. U. Matis

Tag der Promotion: 25. Juli 1986

Erklärung der Termini technici:

HI-Sonde = Halbleitersonde

TLD = Thermolumineszenzdosimetrie

rods syn. seeds syn. Kristalle syn. Preßlinge
= thermolumineszierende Detektoren

high-dose-rate = hochdosierte, kurzzeitige intersti-
tielle Strahlentherapie (harte Strahler)

low-dose-rate = niedrigdosierte, länger andauernde
interstitielle Strahlentherapie
(weiche Strahler)

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATUR	3
2.1 Thermolumineszenzdosimetrie	3
2.1.1 Physikalische Grundlagen der Thermolumineszenzdosimetrie	3
2.1.2 Prinzip der Thermolumineszenz (TL)	4
2.2 Strahlentherapie des Prostata- Carzinoms (PC)	7
3. DAS PROJEKT: KURZZEITBESTRAHLUNG DER PROSTATA IN "HIGH-DOSE-RATE AFTERLOADING- VERFAHREN"	11
3.1 Zielsetzung	11
3.2 Versuchstiere	12
3.3 Versuchsvorbereitung	14
3.4 Versuchsdurchführung	16
3.4.1 Transrectale Sonographie der Prostata	17
3.4.2 Spickung der Prostata	18
3.4.2.1 Nadelerkennbarkeit im transrectalen Ultraschall	20
3.4.2.2 Röntgenologische Nadelkontrolle	21
3.4.3 Bestrahlungsplanung bei der intersti- tiellen Afterloading-Bestrahlung der Prostata	21

3.5	Bestrahlungsgerät und Bestrahlungsmodus	24
3.6	Dosismessung mittels Thermoluminzenzdosimetrie	25
3.6.1	TemperSchema und Auswertmethode	27
3.6.2	TLD-Messung in Rectum und Urethra	28
3.7	Halbleiter(HI)-Sonden-Dosimetrie	29
3.8	Morphologische Untersuchungen	30
4.	ERGEBNISSE	32
4.1	Ergebnisse der Tierversuche	32
4.2	Ergebnisse der Thermolumineszenzdosimetrie in Rectum und Urethra	58
4.3	Vergleich TLD-Messung - Computerprogramm BRACHY	60
4.4	Vergleich TLD-Messung - Halbleiter-sonde	61
4.5	Gesamtsicht der Ergebnisse	63
5.	DISKUSSION	65
6.	ZUSAMMENFASSUNG	71
7.	SUMMARY	74
8.	LITERATURVERZEICHNIS	76

1. EINLEITUNG

Sowohl die diagnostische als auch die therapeutische Anwendung ionisierender Strahlen wurde seit jeher durch das Risiko schädlicher Nebenwirkungen beeinträchtigt. So stand bei der klinischen Strahlentherapie von malignen Tumoren der Erfordernis ausreichend hoher Dosen zur sicheren Zerstörung von Tumorzellen immer das Problem der Mitschädigung von gesundem Gewebe in der Nachbarschaft gegenüber. Zwar trugen ständige Weiterentwicklungen in der Bestrahlungs- und Dosimetrietechnik (z. B. Verwendung ultraharter Röntgenstrahlen in der Tiefentherapie, interstitielle und percutane Bestrahlungen mit Isotopen, die Afterloadtechnik, Bewegungsbestrahlung mit Pendelgeräten, in-vivo-Dosimetrie mit Miniatursonden) zur Schonung von gesundem Geweben, insbesondere der Haut bei, doch verhinderte die, parallel zur technischen Entwicklung laufende Ausweitung der strahlentherapeutischen Indikationen eine wirkliche Ausschaltung radiogener Komplikationen (35).

Trotz jahrelanger klinischer Erfahrung mit akuten und chronischen Strahlenschäden am Darm wurden nur wenige tierexperimentelle Untersuchungen zu diesem Problem-

komplex angestellt. Wesentliche Fragestellung dieser Arbeit im Rahmen eines breit angelegten Forschungsprojektes ist die radiogene Belastbarkeit von Rectum und Urethra nach Bestrahlung der Prostata in Form einer "high-dose-rate" Afterloading Strahlentherapie mit dem radioaktiven Isotop Iridium-192. Dieses von Lindner (25) 1982 entwickelte Konzept zur Therapie des lokal begrenzten Prostatacarcinoms wurde von Braun (7) 1985 experimentell auf seine klinische Anwendbarkeit erprobt. Dabei wurde die radiogene Belastung des umliegenden Gewebes (Rectum und Urethra) mit dem Computerprogramm "BRACHY" vorausberechnet. Mit Hilfe der Thermolumineszenzdosimetrie sollte nun überprüft werden, ob die vorausberechneten Isodosen der tatsächlichen Strahlenbelastung des Gewebes im Prostatabereich entsprechen und ob eine so genaue Dosismessung mittels Thermolumineszenzdosimetrie (TLD) oder mit der einfacher zu handhabenden Halbleiter-Sonde (HL-Sonde) möglich ist, daß anhand von Dosis- und Fraktionierungsvariationen ein Schwellenwert für die Rectum- und Urethrabelastung festzusetzen ist.

2. LITERATUR

2.1 Thermolumineszenzdosimetrie (TLD)

2.1.1 Physikalische Grundlagen der Thermolumineszenzdosimetrie

Die Thermolumineszenzdosimetrie beruht auf der Tatsache, daß viele Naturstoffe (vor allem Mineralien, aber auch organische Verbindungen) nach Einwirkung ionisierender Strahlen bei darauffolgender Erwärmung oder auch spontan Lumineszenzeffekte zeigen, also Licht emittieren. Diese bereits seit 1895 für Dosimetriezwecke verwendete Thermolumineszenz kann gut mit dem in der Festkörperphysik gebräuchlichen Bändermodell dargestellt werden. Danach kann ein bestimmter Teil der bei Bestrahlung eines Dielektrikums im Gitter angeregten Elektronen oder Löcher (Defektelektronen) von bestimmten Störstellen (Elektronenfallen) eingefangen werden (trapping). Falls die Bindung stabil genug ist, können sie dort lange verweilen, bevor sie spontan, durch Aufheizung (thermische Stimulierung) oder durch intensives Licht (optische Stimulierung) wieder freigesetzt werden. Die Rückkehr der Elektronen zum Grundzustand ist mit der Emission eines

Photons verbunden. Nur ein kleiner Teil der Energie (je nach Material bis zu 1 % der ursprünglichen Ionisationsenergie) wird als Licht emittiert(15, 32).

-2.1.2 Prinzip der Thermolumineszenz (TL)

Der strahlenempfindliche TL-Detektor besteht in der Regel aus einer kristallinen Matrix mit eingelagerten Störstellen (Gitterfehlstellen oder Fehlordinungen im Gitteraufbau durch Verunreinigungen oder absichtliche Dotierung mit Fremdatomen), die als Haftstellen (Donatoren) und Aktivatoren (Akzeptoren) wirken. Dabei sind innerhalb der Zone zwischen Valenz- und Leitungsband die diskreten Aktivatorterme oberhalb des Valenzbandes, die diskreten Haftterme unterhalb des Leitungsbandes angenommen. Im Grundzustand sind alle Aktivatorterme mit Elektronen besetzt und alle Haftterme unbesetzt. Bei Einwirkung ionisierender Strahlung auf das thermolumineszierende Material werden Elektronen aus dem Valenzband in das Leitungsband gehoben (Abb. 1), von wo aus sie mit unbesetzten Aktivatortermen unmittelbar rekombinieren (Fluoreszenz) oder in Haftstellen eingefangen werden können (32).

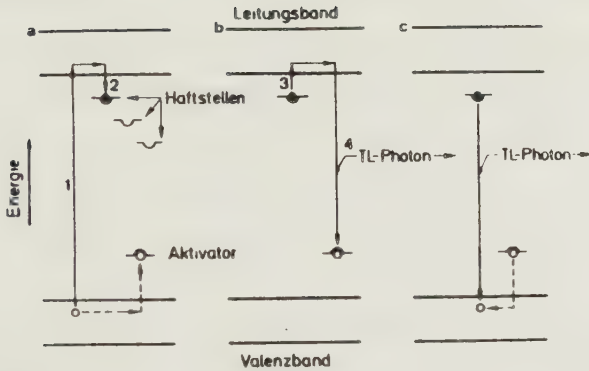


Abb. 1. Elektronen- und Defektelektronen - kinetisches Modell der Thermolumineszenz im Energiebanderschema (32)

Durch Zufuhr thermischer Energie können Elektronen wieder in das Leitungsband gehoben werden und mit freien Aktivatoratomen rekombinieren, wobei die freiwerdende Energie als Licht emittiert wird (Thermolumineszenz). Die Stärke des Lumineszenzeffektes ist proportional zur Energiedosis im Detektormaterial. Aufgrund der unterschiedlichen Abstände der Haftstellen zum Leitungsband werden bei Erwärmung zuerst die Elektronen mit Haftterm nahe am Leitungsband in dieses gehoben. Bei weiterer Temperaturerhöhung werden Elektronen auch aus tiefer gelegenen Hafttermen befreit. So ergeben sich bei Aufheizen und Messung der

Intensität des emittierten Lichts mit einem Photomultiplier als Funktion der Temperatur für jedes Material typische und gut reproduzierbare Glüh- oder Ausheizkurven (Glowkurven) mit normalerweise mehreren für das Material typischen Maxima.

Der exakte Verlauf einer Glowkurve hängt außer von Materialeigenschaften von zahlreichen Faktoren wie Ionisationsdichte der Strahlung, Dosis und Aufheizgeschwindigkeit ab. Die Glowkurve ist charakteristisch für die Hafttermverteilung und den Abstand der einzelnen Haftterme zum Leitungsband. So erkennt man in der Glowkurve von LiF-Preßlingen (Lithium-Fluorid-Kristalle = TL-Material) 5 Maxima: je eines bei 65, 120, 160, 195 und 210° C. Ein sechstes Maximum bei 275° C ist nur schwach angedeutet (Abb. 2, 31, 32).

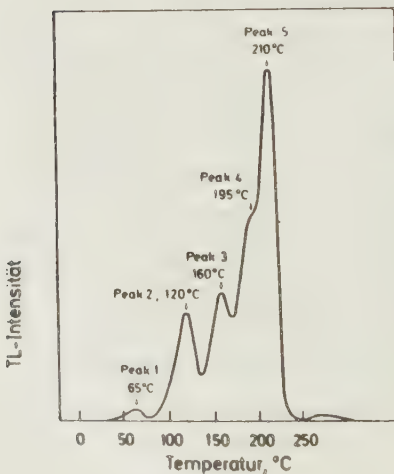


Abb.2: Typische TL-Glowkurve (LiF/TLD-100; nach Temperung bei 400° C), (32)

2.2 Strahlentherapie des Prostatacarcinoms (PC)

Die Strahlentherapie des PC ist ein wirksames therapeutisches Verfahren, falls noch keine Metastasen vorhanden sind. Üblicherweise wird die Strahlung perkutan (d. h., von außen durch die Haut) appliziert. In den letzten Jahren hat die Brachytherapie oder auch interstitielle Therapie (d. h., das Einbringen von Strahlenquellen in das Zielvolumen) eine deutliche Wiederbelebung erfahren. Dieses Verfahren ist seit 1910 bekannt, als die ersten Bestrahlungen des PC mit intraurethralen Radiumnadeln durchgeführt wurden (28, 29, 42).

1952 erlebte die interstitielle Strahlentherapie des PC eine Renaissance, als Flocks et al. colloidales Gold-198 in den Tumor installierten und gute therapeutische Erfolge erzielten (14). Aus Gründen des Strahlenschutzes, insbesondere für den Operateur, war diese Methode jedoch nicht haltbar. Die heute weitverbreitetste interstitielle Strahlentherapie des PC wurde 1972 von Whitmore et al. (41) entwickelt, wobei Jod-125-Seeds als weiche Strahler offen-chirurgisch im sog. Afterloading-Verfahren implantiert werden und auf Dauer in der Prostata verbleiben (20, 23, 41).

Hierbei wurden die Jod-125-Seeds mittels Applikator in die Prostata eingestochen, diese 50 - 70 Seeds strahlten dann innerhalb eines Jahres (low-dose-rate) 200 - 300 Gy in das Gewebe ein (80 Gy in 2 Monaten). Größtes Problem dieser low-dose-rate Bestrahlung war jedoch die inhomogene, nicht mehr beeinflussbare Verteilung der Seeds, die zusätzlich - bedingt durch Wanderung in Gefäßen und Penetration der Harnröhre - eine ungewollte oder nicht ausreichende Strahlendosisverteilung innerhalb der Drüse oder Strahlenschäden in Rectum und Blase ergaben (41).

Um diese Probleme zu umgehen, wurden Verfahren zur kurzfristigen temporären (high-dose-rate) Bestrahlung nach dem Afterloading-Verfahren entwickelt. Hierbei werden entweder ein Hohlkörper (Katheter) in die Harnröhre gebracht oder Hohladeln perineal in die Prostata eingestochen. Dann wird manuell oder automatisch die Strahlenquelle Kobalt-60, Caesium-137 oder Iridium-192 in die Nadeln, bzw. den Katheter eingebracht und nach Erreichen der gewünschten lokalen Dosis wieder entfernt.

Fritjofsson et al. (16) berichteten 1976 über ein high-dose rate Bestrahlungsverfahren der Prostata, indem er über einen transurethralen Spezialkatheter eine Kobalt-60-

Strahlenquelle für ca. 5 Minuten in der prostatichen Harnröhre placierte und eine Prostatakonturdosis von 7 Gy erreichte. Zwischen 68 Gy und 88 Gy Gesamtdosis wurden durch 4 interstitielle Bestrahlungen (je 7 Gy) und 1 percutane Bestrahlung von 40 Gy - 60 Gy daran anschließend erreicht.

Bonard et al.(5) berichteten über ein low-dose-rate Verfahren in gleicher Technik mit Caesium-137, wobei in 24 Stunden 60 Gy über die prostatiche Harnröhre verabreicht wurden. Hier erfolgte die Größenbestimmung der Prostata und die Berechnung des Abstandes zum Rectum mit transrectalem Ultraschall.

In jüngerer Zeit berichtet Miller (26) über ein After-loading-Verfahren mit Iridium-192-Drähten, die offen-chirurgisch durch perineal in die Prostata eingestochene Hohlnadeln eingebracht werden. Vor der interstitiellen Bestrahlung wurden percutan 20 Gy eingestrahlt, durch die interstitielle radiatio wurden in 4 - 5 Tagen (low-dose-rate) 45 Gy - 50 Gy verabreicht. Bei 16 derartig behandelten Fällen wurden 3 schwere Komplikationen (19 %) beobachtet, wobei zweimal Proctitiden und Urethritiden auftraten, die eine Colostomie erforderten, sowie eine ausgedehnte Lungenembolie trotz 3 x 5.000 I.E. Heparin. Deshalb schlägt Miller (26) in seiner Arbeit

eine Umkehrung seines Vorgehens, nämlich 50 Gy percutan und 30 Gy interstitiell, vor. Dieses Therapieverfahren der perinealen Spickung wurde dann von der Arbeitsgruppe um Syed und Tansey (36, 37) aufgegriffen und weiterentwickelt, indem die Nadeln in 36 - 50 Stunden (low-dose-rate) 30 Gy - 35 Gy einstrahlten. Anschließend wurden nach 3 Wochen 30 Gy - 40 Gy percutan appliziert. Mit diesem Verfahren wurden an 100 derartig behandelten Patienten gute Ergebnisse erzielt (37).

3. DAS PROJEKT: KURZZEITBESTRAHLUNG DER PROSTATA IN HIGH-DOSE-RATE AFTERLOADING-VERFAHREN

Parallel zu dem von Syed et al. (36) 1977 angewendeten und von Tansey et al. (37) 1983 beschriebenen Verfahren der low-dose-rate Afterloading-Therapie haben Lindner (25) und Braun (7) seit 1980 nach dem Prinzip, wie es auch von Ries und Kriegelsteiner (33) in die gynäkologische Strahlentherapie eingeführt worden war, an einer Kurzzeitbestrahlung (high-dose-rate) der Prostata mit Iridium-192 gearbeitet.

3.1 Zielsetzung

Ziel des Forschungsprojektes ist die Entwicklung der Anwendbarkeit einer Methode zur high-dose-rate Afterloading-Therapie des PC mit Iridium-192 (6, 7, 8, 25). Das Prinzip der Afterloading-Technik ist, daß eine hochaktive Iridium-192-Strahlenquelle mit einer Anfangsdosis von 5 Ci computergesteuert an der Spitze einer Sonde durch ein Schlauchsystem aus einem Strahlentressor ausfährt und in einem vorher in das zu bestrahlende Organ eingebrachten Hohlkörper schrittweise bewegt wird. Dadurch werden innerhalb kurzer Zeit hohe Strahlendosen an das Gewebe abgegeben, bei sehr steilem, exakt berechenbarem Dosisabfall. Da das Ein- und Aus-

fahren der Strahlenquelle ferngesteuert erfolgt, kommt es zu keiner Strahlenexposition des ärztlichen oder pflegerischen Personals (8).

Ziel der eigenen Untersuchungen in diesem Großversuch ist die praktische Erprobung der Messung mittels Thermoluminiszenzdosimetrie. Weiterhin sollen die Ergebnisse der Messungen mittels TLD mit denen der Halbleiter-Sonde verglichen werden. Die durch die zwei Meßverfahren gewonnenen Rectum- und Urethra-Isodosen sollen mit den in der Bestrahlungsplanung vorausberechneten Isodosen verglichen werden.

3.2 Versuchstiere

Zur Überprüfung der praktischen Durchführbarkeit sowie zur Feststellung radiogener Akut- und Spätreaktionen der Prostata und der angrenzenden Organe wie Rectum und Blase (Urethra) waren Tierversuche notwendig.

Hierzu eignet sich als Versuchstier vor allem der geschlechtreife Rüde, da unter den üblichen Haus- und Versuchstierspezies nur bei ihm eine der menschlichen Prostatagröße entsprechende Drüse angelegt ist. Die Prostata des Rüden besteht aus einem rundlichen, die Harnröhre umgreifenden Drüsenkörper, der am Becken-

eingang dem Schambein aufliegt (Abb. 3). Durch einen dorsalen, medialen Sulcus ist sie in zwei Seitenlappen geteilt. Sie ist rectal tastbar und in Abhängigkeit von der Blasenfüllung etwas lageverschieblich. Samenblasen besitzt der Hund nicht (30).

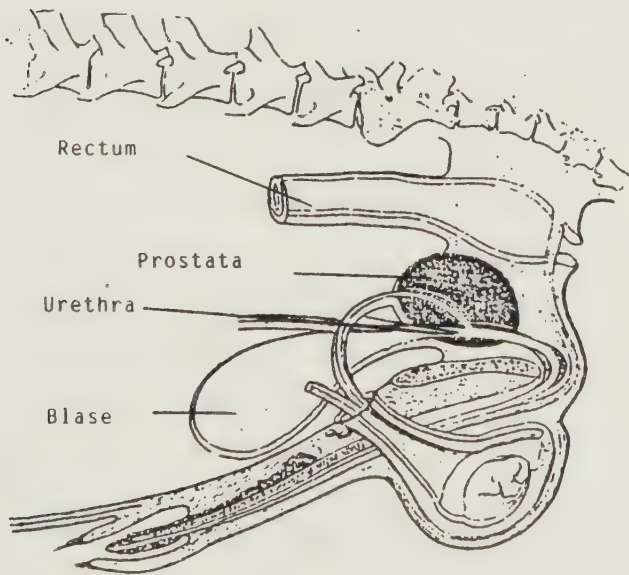


Abb. 3: Schema der Prostatadrüse des Rüden (11)

Auch histologisch entspricht die Hundeprostate am ehesten der menschlichen Drüse. Sie hat eine Kapsel aus fibrösem, derbem Bindegewebe und eine segmentierte Drüsenverteilung. Die Drüsen werden von einem einschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet, beim Menschen ist dies teilweise zweischichtig (11).

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden 14 geschlechtsreife Rüden unterschiedlicher Rassen mit einem Durchschnittsalter von 4 1/2 Jahren und Gewichten zwischen 15 und 35 kg KG verwendet (Tab. 1).

3.3 Versuchsvorbereitung

Als Vorbereitung wurde den Hunden ca. 14 Tage vor Bestrahlungsbeginn operativ eine obere Harnröhrenfistel im Bereich der Kurvatur angelegt. Dieser Eingriff erfolgte nach Narkoseeinleitung mit Hypnorm-Etomidat (12,13) unter einer Inhalationsanästhesie mit N_2O/O_2 im Verhältnis 2:1 sowie einer Anaesthesievertiefung mit Etomidat (R-16660, ca. 1,2 mg/kg KG/Stunde) als Dauertropfinfusion. Die obere Harnröhrenfistel wurde zwischen Sitzbeinausschnitt und Anus gelegt. Man blieb bei der Schnittführung genau in der Medianlinie und präparierte auf einen vorgelegten Harnröhrenkatheter zu. Die Harnröhrenschleim-

BESTRAHLUNGSPLAN

Hund	Fraktionen	BRACHY-Berechnung		TLD-Messung		HL-Sonden-Messung	
		U	R	U	R	U	R
1	1 x 12 Gy	+	+	-	-	-	-
2	1 x 12 Gy	+	+	-	-	-	-
3	1 x 17 Gy	+	+	-	-	-	-
4	1 x 17 Gy	+	+	-	-	-	-
5	2 x 15 Gy	++	++	--	--	--	--
6	2 x 15 Gy	++	++	--	--	--	--
7	3 x 15 Gy	+++	+++	---	---	---	---
8	3 x 15 Gy	+++	+++	---	---	---	---
9	3 x 30 Gy	+++	+++	---	---	---	---
10	5 x 10 Gy	+++++	+++++	-++++	-++++	-	-
11	5 x 15 Gy	+++++	+++++	-++++	-++++	-++++	-++++
12	5 x 15 Gy	+++++	+++++	+++++	+++++	-++-	-++-
13	5 x 12 Gy	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
14	5 x 12 Gy	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++

Tab. 1: Bestrahlungs- und Meßplan

U = Urethra
R = Rectum

+ = gemessene Fraktion
- = nicht gemessene Fraktion

haut wurde durch Seiden- oder Perlonnähte mit der äußeren Haut vernäht (9). Nach allgemeiner Antibiose erfolgte die Wundheilung im Fistelgebiet in zwei bis drei Wochen. Nach Abheilung ermöglichte die Fistel sowohl eine Cystoskopie wie auch das Einlegen weitlumiger Ballonkatheter, die mit Kontrastmittel gefüllt den Blasen- hals markierten und zur Aufnahme der Thermoluminiszenz- kristalle zur Dosismessung in der Urethra dienten.

3.4 Versuchsdurchführung

Die Bestrahlungen selbst wurden in totaler Infusions- narkose mit Alfentanil/Etomidat 0,2 ml/kg KG eingeleitet und mit Etomidat (1,5 mg/kg KG/Stunde) als Dauertropfinfusion fortgesetzt (13). Im Verlauf der Versuche zwischen den einzelnen Bestrahlungen kam es bei einzelnen Tieren im Bereich der Harnröhrenfistel zu Verengungen durch granulierendes Gewebe. Diese mußten mehrmals vor den einzelnen Versuchen in Narkose instrumentell gelöst und aufbougiert werden.

Den Hunden wurden dann in Rückenlage ein 16 Charr. Tiemann-Ballonkatheter in die Blase eingelegt, der Ballon mit Kontrastmittel gefüllt und an den Blasen-

hals herangezogen. Im Lumen des Katheters befanden sich Thermoluminiszenzkristalle zur Dosismessung.

3.4.1 Transrectale Sonographie der Prostata

Nach Einlegen des Katheters wurde die Prostata transrectal geschallt und ihre Größenausdehnung festgestellt. Verwendet wurde das Ultraschallgerät Aloka 500 SSD mit 5 Mhz-Schallkopf ASK 52. Durch den an den Blasen-hals herangezogenen Ballonkatheter war eine exakte craniale Abgrenzung der Prostata sonographisch möglich, die caudale Abgrenzung ließ sich durch Herausziehen des condomummantelten Schallkopfes gut darstellen, indem der Scanner in 1-cm-Schritten in axialer Richtung verschoben wurde und die Strecke der cranio-caudalen Prostatalänge gemessen wurde. Die Höhen- und Breitenausdehnung ließ sich direkt dem Monitorbild entnehmen. Das annähernde Prostatavolumen wurde mit der Formel des Rotationsellipsoids aus diesen Maßen der größten Ausdehnung berechnet (Abb. 4):

$$\text{"Volumen} = \text{Transversaldurchmesser} \times \text{a.p. Durchmesser} \times \text{Längsdurchmesser} \times 0.523 \text{ (3)."}"$$

Es ergab sich ein durchschnittliches Prostatavolumen der 14 Hunde von $25 \text{ ccm} \pm 6 \text{ ccm}$.

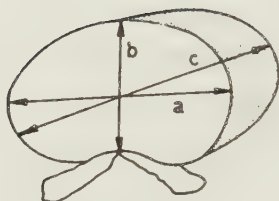


Abb. 4: Schematische Darstellung der 3 größten Ausdehnungsparameter (3)

$$\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot a/2 \cdot b/2 \cdot c/2 \\ = a \cdot b \cdot c \cdot 0,523$$

Die Darstellung der Prostata war gut möglich, die Kapselkontur ließ sich allerdings teilweise nur schwer vom umgebenden Gewebe abgrenzen.

3.4.2 Spickung der Prostata

Da die Prostatae der verwendeten Hunde etwa die Größe der menschlichen Drüse hatten, wurden mit Hilfe eines Zielgerätes 4 Nadeln perineal vom Damm aus in die Prostata eingestochen. Der Schallkopf wurde dabei auf einem in alle Richtungen beweglichen, fixierbaren Stativ befestigt (Abb. 5) und soweit ins Rectum eingeführt, daß der größte transversale Durchmesser der Prostata zur Darstellung kam. Das Reflexbild der Nadelspitzen war beim Erreichen des Transversalschnittes

im allgemeinen gut als helles Reflexecho erkennbar; vor allem gelang eine eindeutige Identifizierung der Nadellage immer durch Bewegen der Nadeln oder durch Drehen der abgeschrägten Nadelspitze (Abb. 6, Kap.3.4.2.1).

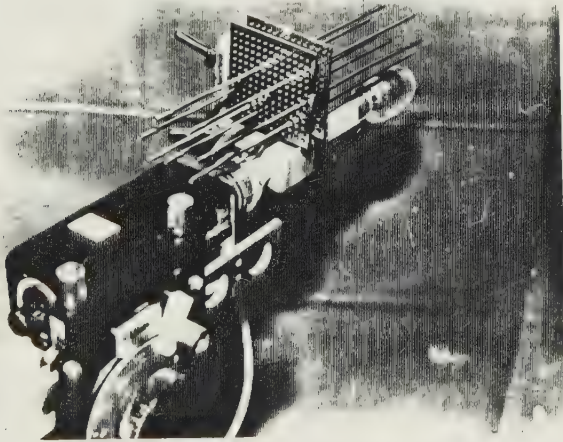


Abb. 5 Ultraschallgerät Aloka mit condomummanteltem Scanner und aufgesetzter Lochplatte mit Spicknadeln

War die Nadelposition im Bereich des größten Prostataquerschnittes gesichert, wurde der Schallkopf bis zum ballonmarkierten Blasen Hals vorgeschoben und die Nadelspitzen dabei ebenfalls in diese Position gebracht. Da die 4 Nadeln aus Gründen der besten Isodosenanpassung in den äußeren Bereich des größten Prostataquer-

schnittes gestochen wurden, um das gesamte Organ einzuschließen, lagen die Nadelspitzen bei einem Verschieben bis zum Blasenhalss bereits im periprostatatischen Bereich. Nach sonographisch bester Positionierung wurden vom Ultraschallmonitor Polaroidaufnahmen der Prostata und der Nadeln im Maßstab 1:1 angefertigt (Abb. 6)(7).

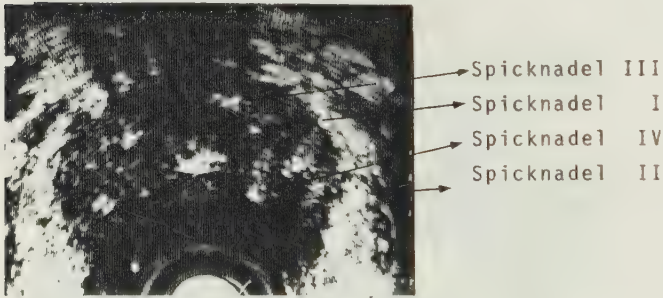


Abb.6: Polaroidsonographiebild der gespickten Prostata

3.4.2.1 Nadelerkennbarkeit im transrectalem Ultraschall

Untersuchungen von Linder aus dem Jahr 1982 (25) und Braun (7) aus dem Jahr 1985 bestätigen, daß die Erkennbarkeit eines Nadelechos einer 1,8 mm starken Metallnadel in jedem Fall bis über 7 cm Transducerabstand gegeben ist.

3.4.2.2 Röntgenologische Nadelkontrolle

Eine weitere Möglichkeit zur Lagekontrolle der Nadeln besteht durch a.p. und seitliche Röntgenaufnahmen, wobei das Zielorgan Prostata selbst nicht sichtbar ist. Es läßt sich nur indirekt durch einen an den Blasen-
hals herangezogenen, kontrastmittelgefüllten, trans-
urethralen Ballonkatheter und durch Kontrastmittelfül-
lung des Rectums darstellen. So läßt sich aus diesen
Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen die Parallelität bzw.
räumliche Lage der Nadeln feststellen (6).

3.4.3 Bestrahlungsplanung bei der interstitiellen After- loading-Bestrahlung der Prostata (siehe Tab. 1)

Wie schon in Kap. 3.4.1 (Transrectale Sonographie der Prostata) erwähnt, wurde vor der Bestrahlungsbehand-
lung ein transrectales Ultraschallbild gewonnen. Dazu
wurden in 1 cm Abstand in cranio-caudaler Richtung
Polaroidaufnahmen des Ultraschallbildes angefertigt.
Aus diesen Aufnahmen ließ sich dann die Prostata drei-
dimensional darstellen. Um nun die gewünschte Dosis-
verteilung über die gesamte Prostata zu erhalten, muß-
te die Zahl der mit dem Lochraster eingesetzten Na-
deln, ihre Lage zueinander, die Zahl der Haltepunkte,

die Haltepunktzeit (direkt abhängig von der Aktivität der Quelle) und der Abstand der Haltepunkte vorgewählt werden.

Mit einem Lichtgriffel wurde die größte Ausdehnung der Prostata in einen Bestrahlungsplanungsrechner eingegeben. Das Computerprogramm "BRACHY" der Fa. Siemens optimierte nun Nadellagen und Bestrahlungslänge, daß die gewünschte Isodose das Zielvolumen umschrieb. Aus der gewünschten Zielvolumendosis konnten dann die Haltepunktzeiten (in Abhängigkeit von der aktuellen Strahlungsintensität der Iridiumquelle) berechnet werden. So wurde für jeden Hund ein Isodosenplan in der transversalen Ebene der maximalen Prostataausdehnung ausgeplottet (6).

So erstellte der Computer auch die voraussichtlichen maximalen Urethra- und Rectum-Isodosen, wobei in der pars prostatica urethrae durch Überlagerungen (exponentielles Ansteigen der Isodosen in Abhängigkeit vom Abstand) höhere Dosen als die Prostatadosis selbst zustande kamen.

Dieses Verfahren wurde bei allen 14 Tieren bei jeder Fraktion durchgeführt und wird stellvertretend für alle Hunde am Beispiel des Hundes 14 dargestellt (Abb. 7):

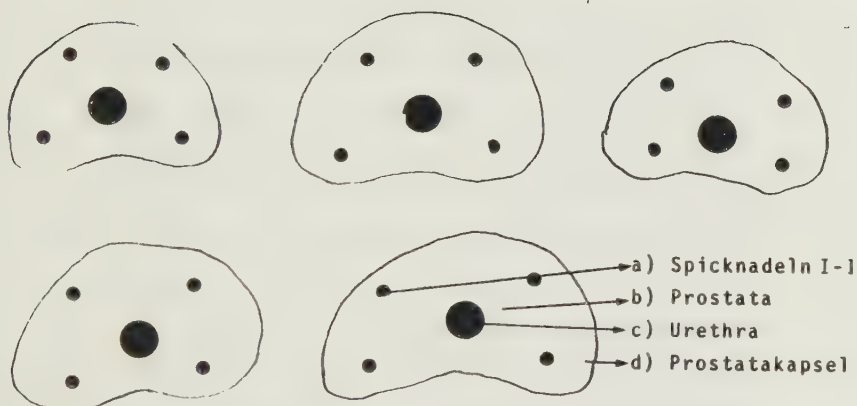


Abb. 7 Maximale Prostataausdehnung und Lage der Nadeln aufgrund der Polaroidsonographieaufnahmen (5 Fraktionen)

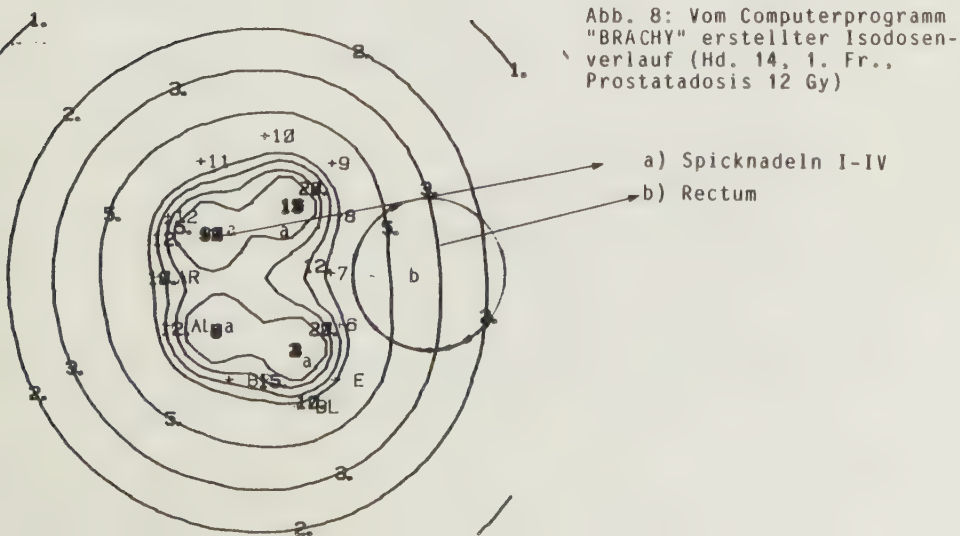


Abb. 8: Vom Computerprogramm "BRACHY" erstellter Isodosenverlauf (Hd. 14, 1. Fr., Prostatadosis 12 Gy)

3.5 Bestrahlungsgerät und Bestrahlungsmodus

Zur Strahlenbehandlung wurde das Gerät Gamma-Med 2 (Firma Isotopentechnik Dr. Sauerwein) benutzt. Die Strahlenquelle mit den Ausmaßen 0,5 x 2 mm, die von einem Platinmantel umgeben ist, fuhr bei diesem Gerät an einem Draht aus dem Strahlentresor bis in die Spitze des Applikators vor und konnte in 5-mm- oder 10-mm-Schritten zurückgezogen werden. Die Haltezeit bei den einzelnen Schritten konnte beliebig gewählt und in das Gerät für jeden einzelnen Schritt einprogrammiert werden. Am Ende der vorgewählten Bestrahlungszeit fuhr die Iridiumquelle in den Strahlentresor zurück. Der Bestrahlungsvorgang konnte zu jeder Zeit durch Einfahren der Bestrahlungsquelle unterbrochen werden. Während des Bestrahlungsvorganges war das Tier allein im Bestrahlungsraum und konnte nicht überwacht werden (8).

Als Leitschiene für die kleine Ir-192-Strahlenquelle des Gamma-Med 2 Gerätes wurden Hohlnadeln mit 1,8 mm Außendurchmesser gewählt. Grundlagenforschung über die Anforderungen an die Nadeln, das Strahlungsprofil der Iridiumquelle, die Dosimetrie und die Toleranzdosen wurden bereits durch Lindner 1982 (25) erarbeitet.

Die Strahlendosen variierten zwischen 1 x 10 Gy über 5 x 15 Gy bis zu 3 x 30 Gy bei wöchentlicher Fraktio-

nierung (Tab. 1).

3.6 Dosismessung mittels Thermolumineszenzdosimetrie

Die Thermolumineszenzdosimetrie wurde mit TLD-rods (Kristalle) durchgeführt, es wurden 6 mm lange Preßlinge (rods) mit einem Durchmesser von 1 mm verwendet. Sie sind Produkte der Firma Harschaw, Ohio/USA, bestehen zu 92,5 % aus ^7Li und zu 7,5 % aus ^6Li , wobei das LiF (Lithiumfluorid) mit Bor aktiviert ist, und tragen die Bezeichnung TLD-100 (32).

Die Empfindlichkeit der TLD-rods wurde in 8 Kalibrier-serien ermittelt. Dazu wurden 100 rods derselben Fabrikationsserie unter gleichen Bedingungen mit 1,0 Gy am Gammatron bestrahlt und mit dem weiter unten beschriebenen Verfahren gemessen. Anschließend wurde die individuelle Standardabweichung jedes einzelnen rods bei den 8 Messungen sowie auch die Standardabweichung aller rods zueinander bei den 8 Messungen ermittelt. Aus der Serie der 100 rods wurden nun alle diejenigen aussortiert, die eine individuelle Schwankungsbreite von mehr als 2,5 % besaßen. Ferner wurden auch jene rods, deren Mittelwert um mehr als 2,5 % vom Mittelwert aller rods abwich, ausselektiert. Die so ausgewählten 73 TLD-rods hatten also alle eine Standardabweichung unter 2,5 % und boten somit die Gewähr für

die Präzision und Reproduzierbarkeit der im Anschluß daran durchgeführten Messungen hinsichtlich der zufällig im Bereich der rods auftretenden Fehler. Bei der Auswertung der TLD-rods wurde eine gleichbleibende Genauigkeit von seiten der Meßapparatur vor allem durch die Verwendung des automatischen Probenwechslers im TLD-Meßgerät erreicht.

Für die Auswertung der LiF-Kristalle stand ein neues, zweiteiliges Auswertegerät der Fa. Harshaw, Cleveland/Ohio, Modell "TL-Analyzer 2000" zur Verfügung. Es besteht aus (Abb. 9):



- a) Meßgerät
- b) Auswerteteil

Abb. 9: TLD-Meßapparatur von Harshaw (32)

a) dem eigentlichen Auswerteteil 2000 A, der neben der Aufheizvorrichtung (Heizschälchen) mit Thermoelement und Temperatursteuerung optischer Einrichtungen (Lin-

sen, Wärmedämmungs- und Farbfilter) und als Detektor einen Spezialphotomultiplier enthält. Der Photomultiplier wird zur Verringerung und Konstanthaltung des Dunkelstroms (3×10^{-12} A) mittels einer Peltierelement-Kühlung konstant auf einer Temperatur von $+ 10^{\circ}$ C gehalten.

b) dem Meßgerät 2000 B, das im Wesentlichen ein automatisch integrierendes Pikoampermeter zur Messung des Multiplierstromes enthält. Der Multiplierstrom i wird analog, der über die Meßzeit t integrierte Multiplierstrom $\int_0^t i dt$ in Ladungseinheiten (n Coul, μ Coul) digital angezeigt (31).

3.6.1 Temperschema und Auswertmethode

Um gut reproduzierbare und aussagekräftige Glowkurven zu erhalten, wurden die TLD-Kristalle immer entsprechend dem folgenden Temperschema (Wärmebehandlung) behandelt:

- Vortemperung für 120 min bei 400° C
- Abkühlung für mindestens 2 1/2 h
- Bestrahlung
- Temperung für 15 min bei 100° C
- Abkühlung für mindestens 10 min
- Messung

Auswertmethode:

Meßwert ist bei der benutzten Auswerteapparatur das zeitliche Integral über das während der Erwärmung der Meßsonde ausgesandte Lumineszenzlicht bzw. den dazu proportionalen Multiplierstrom (Integral- oder Lichtsummenmeßmethode). Unter Verwendung eines Digitalvoltmeters mit Maximalwertanzeige kann gleichzeitig auch der Wert der maximalen RTL-Lichtintensität zur Dosismessung herangezogen werden (Maximum- oder Peakhöhenmeßmethode).

Die Aufheizgeschwindigkeit bei der Auswertung betrug etwa 10° C/sec , die Endtemperatur 400° C für die TLD-rods. Die Aufheizung der Meßsonden erfolgte im allgemeinen unter Stickstoffatmosphäre bei einem Gasdurchsatz von etwa 4 l/min. Vor der Auswertung wurden die TLD-rods einer 15-minütigen Wärmebehandlung bei 100° C (sog. post-irradiation-annealing) unterworfen.

3.6.2 TLD-Messung in Rectum und Urethra

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, wurde zur Messung der Strahlendosis in Urethra und Rectum ab Hund 10 die Thermolumineszenzdosimetrie verwendet. Dazu wurden TLD-Kristalle in zwei dünne Schrumpfschläuche mit einem Lötkolben eingeschweißt, wobei nach jeweils

5 Kristallen ein etwa 7 mm langer Metalldraht als Röntgenmarkierung plaziert wurde. Es wurden jeweils 10 rods auf einer Gesamtmeßstrecke von ca. 8 cm verwendet. Die Auswertung der bestrahlten TLD-rods wurde am nächsten Tag durchgeführt. Die rods wurden zwischenzeitlich bei konstanter Temperatur im Dunkeln gelagert.

3.7 Halbleiter(HI)-Sonden-Dosimetrie

Die Dosismessung im Rectum (siehe Tabelle 1) erfolgte mit einem Schlauchkammerdosimeter mit einer Halbleiter-Fünffachsonde AM 6 C PTW-Freiburg (Physikalisch-Technische Werkstätten Dr. Pychlau GmbH, Freiburg). Die Sonde für die Messung im Darm enthält 5 Halbleiterdetektoren im Abstand von jeweils 1,5 cm. Die Sonde hat einen Außendurchmesser von ca. 7 mm und eine flexible Zuleitung von ca. 2,5 m. Der Anschluß an das Dosimetriesystem erfolgt über Steckkontakt.

Das Dosimeterteil mit 5 Meßkanälen für die 5 Detektoren enthält einen Mikroprozessor zur laufenden Abfrage der 5 Meßkanäle.

Auf diese Sonde wurde ab Hund 11 ein Schrumpfschlauch mit 10 TLD-rods aufgeklebt und das System mit einem Condom ummantelt. Diese Kombination wurde in das Rectum eingeführt. So waren für das Rectum die Ergebnisse

der TLD-Kristall-Auswertung direkt vergleichbar mit denen der Halbleiter-Messung.

Diese Fünffach-Halbleiter-Sonde ist nur für Dosismessungen in Rectum geeignet.

3.8 Morphologische Untersuchungen

Um Akut- und Spätreaktionen getrennt betrachten zu können, wurden jeweils zwei Hunde (bis auf Hd. 9 und 10) nach dem gleichen Dosis- und Fraktionierungsschema bestrahlt und entweder 1 - 7 Tage oder 3 - 20 Monate nach Bestrahlungsende getötet und Prostata, Urethra, Rectum und Blase auf Strahlenschäden makroskopisch und histologisch untersucht (Tab. 2) (7).

Hund	Konturdosis ges.	Tag nach Bestrahlung	Tod/ Tag	Urethra	Histologie Blase	Rectum
1	12 Gy	1		kleine Koag.- Nekrose	o.B.	foc. Proctitis
2	12 Gy	1		o.B.	o.B.	o.B.
3	17 Gy	1		o.B.	o.B.	geringgr. Proctitis
4	17 Gy	8		o.B.	foc. Cystitis	o.B.
5	30 Gy	1		o.B.	Hyperämie	o.B.
6	30 Gy	90		o.B.	foc. Cystitis	o.B.
7	45 Gy	lebt < 500			klinisch unauffällig	
8	45 Gy	1		foc. Nekrose	o.B.	foc. Entzündung
9	90 Gy	100		ausgedehnte Nekrose und Fibrose	ausgedehnte Cystitis	markstückgroßes wanddurchgreifendes Ulcus
10	50 Gy	90		phlegm. eitrige Urethritis	nekrotisierende Cystitis	foc. Entzündung
11	75 Gy	11		foc. eitrige Entzündung	o.B.	foc. Nekrose
12	75 Gy	90		o.B.	foc. Fibrose	markstückgroßes wanddurchgreifendes Ulcus
13	60 Gy	210		foc. eitrige Entzündung	o.B.	markstückgroßes wanddurchgreifendes Ulcus
14	60 Gy	8		foc. Nekrose	Schleimhaut- ödem	o.B.

Tab. 2: Histologie der Strahlenveränderungen (7)

4. ERGEBNISSE

4.1 Ergebnisse der Tierversuche

Hund 1:

Beagle, ca. 6 Jahre alt, ca. 20 kg Gewicht.

Dosis:

12 Gy, 1 Bestrahlung mit 4 Nadeln und je 3 Quellen-
haltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Einschluß des rechten Seitenlappens und des Mittel-
lappens in der 12-Gy-Isodose, der Kapselbereich links
wird von der 7-Gy-Isodose umschlossen.

Dosisverteilung (BRACHY):

Urethra 14 Gy, Rectum max. 12 Gy - 3 Gy.

Versuchsdauer:

Getötet nach 24 Stunden, Path.-Nr. A 438/82:

Histologische Untersuchung:

Prostata: chron. eitrige interstitielle Prostatitis.

Urethra: unifokale Koagulationsnekrose, sonst o.B.

Blase: o.B.

Rectum: focal eitrige Proctitis, sonst o.B.

Hund 2:

Labrador, ca. 5 Jahre alt, ca. 30 kg Gewicht.

Dosis:

12 Gy, 1 Bestrahlung mit 4 Nadeln und 3 Quellen-
haltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Einschluß der gesamten Drüse außer Kapselkontur links
in die 12-Gy-Isodose, der Kapselbereich links wird
von der 7-Gy-Isodose umschlossen.

Dosisverteilung (BRACHY):

Urethra 12 Gy, Rectum max. 10 Gy - 3 Gy.

Versuchsdauer:

Getötet nach 24 Stunden, Path.-Nr. A 441/82.

Histologische Untersuchung:

Prostata: großflächig eitrige Prostatitis, keine
strahlenbedingten Veränderungen.

Urethra: o.B.

Blase: o.B.

Rectum: o.B.

Hund 3:

Spitzbastard, ca. 5 Jahre alt, ca. 18 kg Gewicht.

Dosis:

17 Gy, 1 Bestrahlung mit 4 Nadeln und je 3 Quellen-
haltepunkte/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Die 17-Gy-Isodose schneidet den Kapselbereich beider Seitenlappen ab, diese werden von der 10-Gy-Isodose umschlossen.

Dosisverteilung (BRACHY):

Urethra 17 Gy, Rectum max. 12 Gy - 4 Gy.

Versuchsdauer:

Getötet nach 24 Stunden, Path.-Nr. A 444/82.

Histologische Untersuchung:

Prostata: o.B.

Urethra: o.B.

Blase: o.B.

Rectum: focal diskrete chron. eitrige Entzündung im Bereich der Gipfel der Schleimhautfalten.

Hund 4:

Spaniel, ca. 6 Jahre alt, ca. 19 kg Gewicht.

Dosis:

17 Gy, 1 Bestrahlung mit 4 Nadeln und je 3 Quellenhaltepunkte/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Fast vollständiger Einschluß der gesamten Drüse in der 15-Gy-Isodose, außer Kapselbereich beidseits dorsal. Dieser wird von der 10-Gy-Isodose eingeschlossen.

Dosisverteilung (BRACHY):

Urethra 18 Gy, Rectum max. 12 Gy - 4 Gy.

Versuchsdauer:

Getötet 8 Tage nach der Bestrahlung, Path.-Nr. A 447/82.

Histologische Untersuchung:

Prostata: chron. Prostatitis der gesamten Drüse, peri-
urethrale Anteile unauffällig.

Urethra: o.B.

Blase: unifocal diskrete ulcerierende Cystitis mit
Einblutung (Nadelperforation ?)

Rectum: o.B.

Hund 5:

Schäferhundbastard, ca. 5 1/2 Jahre alt, ca. 30 kg
Gewicht.

Dosis:

30 Gy, 2 Fraktionen in wöchentlichem Abstand mit je-
weils 4 Nadeln und je drei Quellenhaltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Einschluß der gesamten Drüse, außer kleinem ventralen
Anteil, in der 15 Gy-Isodose bei beiden Fraktionen.

Dosisverteilung (BRACHY):

	Urethra	Rectum
1. Fraktion	15 Gy	max. 12 Gy - 3 Gy
2. Fraktion	15 Gy	max. 10 Gy - 3 Gy
Gesamtdosis:	30 Gy	max. 22 Gy

Versuchsdauer:

Getötet 24 Stunden nach der Bestrahlung,

Path.-Nr. A 457/82

Histologische Untersuchung:

Prostata: focal chron. Prostatitis, sonst o.B.

Urethra: o.B.

Blase: focale Hyperämie mit Einblutung (Nadelperforation), sonst o.B.

Rectum: o.B.

Hund 6:

Spitzbastard, ca. 3 Jahre alt, ca. 15 kg Gewicht.

Dosis:

30 Gy, 2 Fraktionen in wöchentlichem Abstand mit 4 Nadeln und je 3 Quellenhaltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Bei beiden Fraktionen vollständiger Einschluß der Drüse, außer rechtem Kapselbereich, in der 12-Gy-Isodose; der rechte Kapselbereich wird von der 10-Gy-Isodose umschlossen.

Dosisverteilung (BRACHY):

	Urethra	Rectum
1. Fraktion	20 Gy	max. 12 Gy - 4 Gy
2. Fraktion	25 Gy	max. 12 Gy - 4 Gy
Gesamtdosis	45 Gy	max. 24 Gy

Versuchsdauer:

Getötet 3 Monate nach der letzten Bestrahlung,
Path.-Nr. 461/82

Histologische Untersuchung:

Prostata: sektorenförmige, chron. interstitielle
Prostatitis, sonst o.B.

Urethra: o.B.

Blase: focal gemischtzellige, eitrige, einge-
blutete Cystitis (Nadelperforation)

Rectum: o.B.

Hund 7:

Spitzbastard, ca. 3 Jahre alt, ca. 15 kg Gewicht.

Dosis:

45 Gy, 3 Fraktionen in wöchentlichem Abstand mit 4
Nadeln und je 3 Quellenhaltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Guter Einschluß der gesamten Prostata in die 15-Gy-
Isodose bei allen drei Fraktionen.

Dosisverteilung (BRACHY):

	Urethra	Rectum
1. Fraktion:	25 Gy	max. 12 Gy - 3 Gy
2. Fraktion:	20 Gy	max. 12 Gy - 3 Gy
3. Fraktion:	20 Gy	max. 10 Gy - 3 Gy
Gesamtdosis:	65 Gy	max. 34 Gy

Versuchsdauer:

Hund lebt noch und ist klinisch unauffällig.

Hund 8:

Spanielbastard, ca. 3 1/2 Jahre alt, ca. 15 kg Gewicht.

Dosis:

45 Gy, 3 Fraktionen in 1- bzw. 2-wöchentlichem Abstand mit 4 Nadeln und je 3 Quellenhaltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Guter Einschluß der gesamten Drüse in die 15-Gy-Iso-dose bei allen drei Fraktionen.

Dosisverteilung (BRACHY):

	Urethra	Rectum
1. Fraktion:	20 Gy	max. 10 Gy - 3 Gy
2. Fraktion:	20 Gy	max. 10 Gy - 3 Gy
3. Fraktion:	25 Gy	max. 12 Gy - 3 Gy
Gesamtdosis:	65 Gy	max. 32 Gy

Versuchsdauer:

Getötet 24 Stunden nach der letzten Bestrahlung,

Path.-Nr. A 504/84

Histologische Untersuchung:

Prostata: sowohl eitrige als auch chron. interstitielle Prostatitis.

Urethra: gemischtzellige Infiltration, teilweise Epithelverlust und focale Koagulationsnekrose im Bereich der Tunica mucosa.

Blase: diskrete leukozytäre Infiltration, sonst o.B.

Rectum: focal eitrige Entzündung der Submucosa, Muscularis und Serosa; Lamina epithelialis intakt.

Hund 9:

Beagle, ca. 3 1/2 Jahre alt, ca. 15 kg Gewicht.

Dosis:

90 Gy, 3 Fraktionen in wöchentlichem Abstand mit 4 Nadeln und je 3 Quellenhaltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Guter Einschluß der gesamten Drüse in die 30-Gy-Isodose bei allen drei Fraktionen.

Dosisverteilung (BRACHY):

	Urethra	Rectum
1. Fraktion	40 Gy	max. 25 Gy - 10 Gy
2. Fraktion	45 Gy	max. 25 Gy - 10 Gy
3. Fraktion	40 Gy	max. 25 Gy - 10 Gy
Gesamtdosis:	125 Gy	max. 75 Gy

Versuchsdauer:

Getötet nach 3 1/2 Monaten wegen Rectumulceration,
Path.-Nr. A 505/84

Histologische Untersuchung:

Prostata: chron. focal nekrotisierte, interstitielle
Prostatitis mit massiven Nekrosen in Binde-
gewebe und glatter Muskulatur, Plattenepi-
thelmetaplasie erhaltener Acini.

Urethra: focale Atrophie des Epithels, focai ge-
mischtzellige, vorwiegend rundzellige In-
filtrate und Fibrosierung um Nekroseareale.

Blase: chron. Cystitis

Rectum: tiefe wanddurchgreifende, eitrig-ulcerierte
und nekrotisierte Proctitis.

Hund 10:

Collie, ca. 5 1/2 Jahre alt, ca. 25 kg Gewicht.

Dosis:

50 Gy, 5 Fraktionen in wöchentlichem Abstand mit 4
Nadeln und je 3 Quellenhaltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Guter Einschluß der gesamten Drüse in die 10-Gy-Iso-
dose bei allen fünf Fraktionen.

Messung:

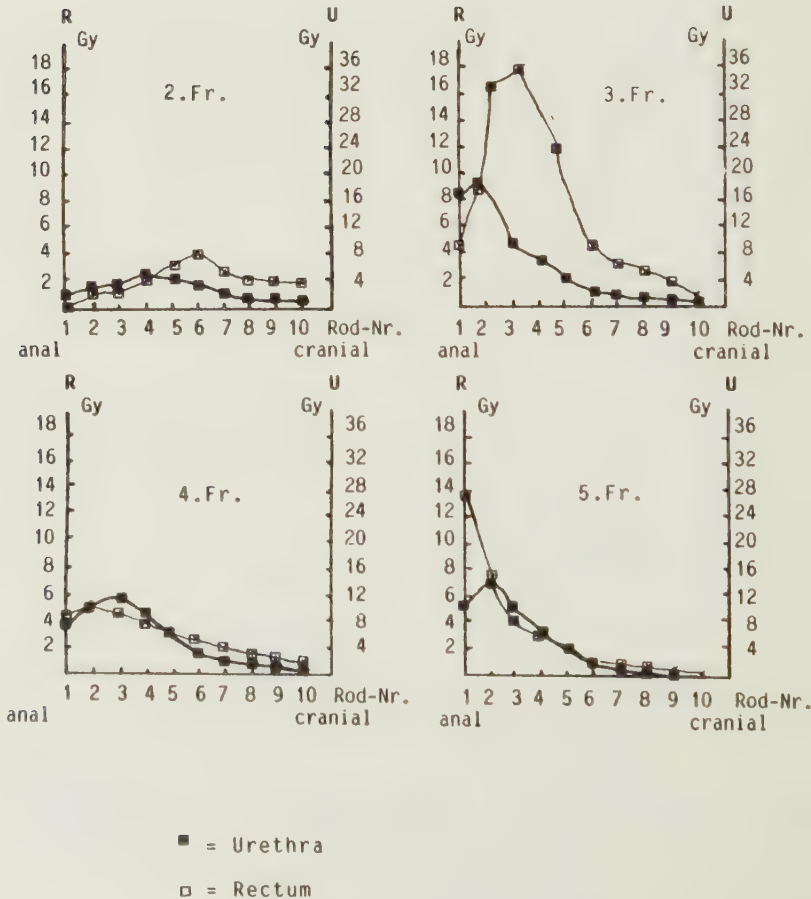
TLD-Messung in Rectum und Urethra ab der 2.Fr. (Tab.3
Abb. 10).

Tab. 3: Hund 10; Ergebnisse der TLD-Messung der Urethra- sowie Rectumdosis in rd.

Rod	1. Fraktion		2. Fraktion		3. Fraktion		4. Fraktion		5. Fraktion	
	U	R	U	R	U	R	U	R	U	R
anal										
1	171		7		1613	467	799	438		1372*
2	240		110		1615	940	1021	564	1266	784
3	322		140		1238	1638	1128	563	1383	405
4	605		205		623	1736	922	409	1024	256
5	576		258		320	1192	677	330	455	158
6	434		441		94	456	255	276	164	77
7	310		347		54	308	177	246	118	58
8	231		239		34	214	115	156	65	44
9	164		245		25	117	75	116	40	29
10	121		211		20	98	65	90	50	25
cranial										

U = Urethra, R = Rectum, * = Maximaldosis auf dem 1. rod
 Maximaldosis jeder Fraktion **fettgedruckt**
 TLD-Messung ab der 2. Fraktion

Abbildung 10: Hund 10, graphische Darstellung der mittels TLD-Messung berechneten Rectumdosis und Urethraldosis.



Dosisverteilung (BRACHY):

	Urethra	Rectum
1. Fraktion:	15 Gy	max. 8 Gy - 2 Gy
2. Fraktion:	15 Gy	max. 5 Gy - 1 Gy
3. Fraktion:	15 Gy	max. 8 Gy - 2 Gy
4. Fraktion:	10 Gy	max. 5 Gy - 1 Gy
5. Fraktion:	15 Gy	max. 7 Gy - 1 Gy
Gesamtdosis:	70 Gy	max. 33 Gy

Versuchsdauer:

Getötet nach 3 Monaten wegen Harnröhrenverschluß
durch Calcium-Phosphat-Stein (Infektstein) und hämor-
rhagischer Cystitis, Path.-Nr. A 579/84

Histologische Untersuchung:

- Prostata: totale Koagulationsnekrose der Prostata
einschließlich Urethralbereich; peripher
phlegmonös-eitrige Entzündung, teilweise
regeneratorische Hyperplasie der glatten
Muskelfasern.
- Urethra: völliger Urethelverlust mit Kalkablagerun-
gen, teilweise tiefe phlegmonös-eitrige
Urethritis.
- Blase: tiefe, die Schleimhautwand durchgreifende,
nekrotisierte Cystitis.
- Rectum: focal Kotpartikel enthaltende, eitrig ein-
schmelzende Entzündung der Muscularis und
Serosa, Mucosa o.B.

Hund 11:

Schäferhundbastard, ca. 4 Jahre alt, ca. 30 kg Gewicht.

Dosis:

75 Gy, 5 Fraktionen in wöchentlichem Abstand mit 4 Nadeln und je 4 Quellenhaltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Größtenteils Einschluß der Drüse in die 15 Gy-Isodose, im Kapselbereich der Seitenlappen vollständiger Einschluß in die 12 Gy-Isodose bei allen fünf Fraktionen.

Messung:

TLD-Messung: Rectum alle 5 Fraktionen, Urethra 2., 3. und 4. Fraktion (Tab. 4, Abb. 11).

HL-Sonde: 3. 4. und 5. Fraktion (siehe Tab. 9).

Dosisverteilung (BRACHY):

	Urethra	Rectum
1. Fraktion:	18 Gy	max. 7 Gy - 2 Gy
2. Fraktion:	20 Gy	max. 8 Gy - 2 Gy
3. Fraktion:	22 Gy	max. 8 Gy - 2 Gy
4. Fraktion:	20 Gy	max. 8 Gy - 2 Gy
5. Fraktion:	18 Gy	max. 8 Gy - 2 Gy
Gesamtdosis:	98 Gy	max. 39 Gy

Versuchsdauer:

Getötet 11 Tage nach der letzten Bestrahlung, klinisch unauffällig, Path.-Nr. A 581/84

Tab. 4 : Hund 11; Ergebnisse der TLD-Messung der Urethra- sowie Rectumdosis in rd.

Rod	1. Fraktion		2. Fraktion		3. Fraktion		4. Fraktion		5. Fraktion	
	U	R	U	R	U	R	U	R	U	R
anal	1	342*	755	174	352	407	1065	136		140
	2	213	1856	233	762	572	2310	195		192
	3	144	2737	374	1530	651	3094	247		257
	4	100	3077	512	1915	611	3168	296		357
	5	8	2854	632	1954	564	2721	426		453
cranial	6	4	744	533	1316	318	767	597		521
	7	3	332	385	589	186	354	486		528
	8	2	182	274	369	135	252	416		407
	9	2	126	187	198	97	162	306		269
	10	1	98	134	140	7	114	221		171

U = Urethra, R = Rectum, * = Maximaldosis auf dem 1. rod
 Maximaldosis jeder Fraktion **fettgedruckt**

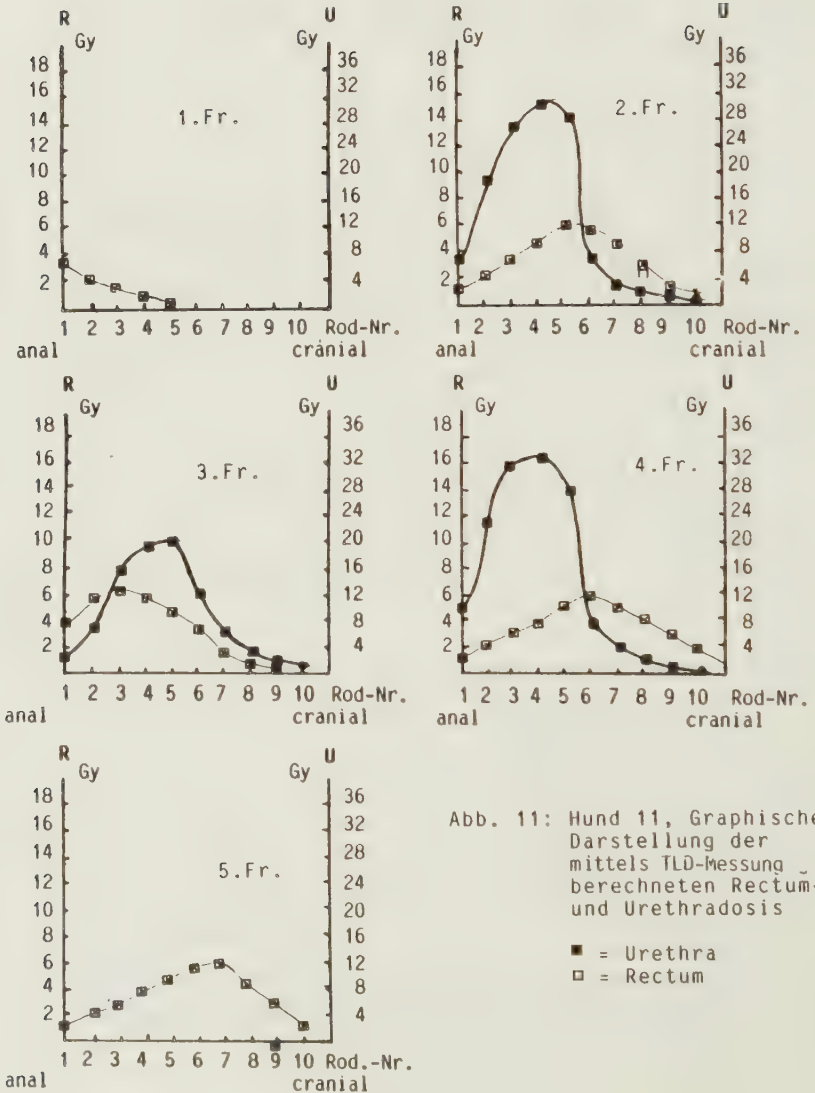


Abb. 11: Hund 11, Graphische Darstellung der mittels TLD-Messung berechneten Rectum- und Urethradosis

■ = Urethra
□ = Rectum

Histologische Untersuchung:

Prostata: rundzellige Infiltration der latero-basalen Drüsengänge, Interstitium fibrosiert, Regenerate glatter Muskelfasern und teilweise großflächige hämorrhagische Nekrosen.

Urethra: partieller Verlust des Epithels, teilweise chron. eitrige Entzündung.

Blase: kleine Einblutung (Nadelperforation), sonst o.B.

Rectum: focale, 5-DM-Stück-große Koagulationsnekrose der Lamina mucosa, sonst o.B.

Hund 12:

Schnauzerbastard, ca. 4 Jahre alt, ca. 25 kg Gewicht.

Dosis:

75 Gy, 5 Fraktionen in wöchentlichem Abstand mit 4 Nadeln und je 4 Quellenhaltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Größtenteils Einschluß der Drüse in die 15 Gy-Isodose, im Kapselbereich beidseits in die 12 Gy-Isodose bei allen 5 Fraktionen.

Messung:

TLD-Messung: Rectum und Urethra 5 Fraktionen (Tab. 5, Abb. 12)

HL-Sonde: 3. und 5. Fraktion (siehe Tabelle 9).

Tab. 5: Hund 12; Ergebnisse der TLD-Messung der Urethra- sowie Rectumdosis in rd.

Rod	1. Fraktion		2. Fraktion		3. Fraktion		4. Fraktion		5. Fraktion	
	U	R	U	R	U	R	U	R	U	R
1	548	1100*	2185	1094	385	111	328	7	621	8
2	1170	1049	3423	1429	1181	147	615	8	1314	115
3	2120	855	3375	1381	3323	235	1146	117	2741	168
4	2182	527	3541	1063	4740	386	2676	172	3574	244
5	2038	326	1418	706	3783	582	3105	255		420
6	415	156	312	203	1140	726	2781	685	1350	1088
7	244	127	181	153	437	741	1437	1181	473	1202
8	173	100	130	96	232	565	584	1406	275	1292
9	117	8	9	7	130	487	260	1484	175	1004
10	8	6	6	5	102	369	191	1301	123	481

U = Urethra, R = Rectum, * = Maximaldosis auf dem 1. rod
Maximaldosis jeder Fraktion **fettgedruckt**

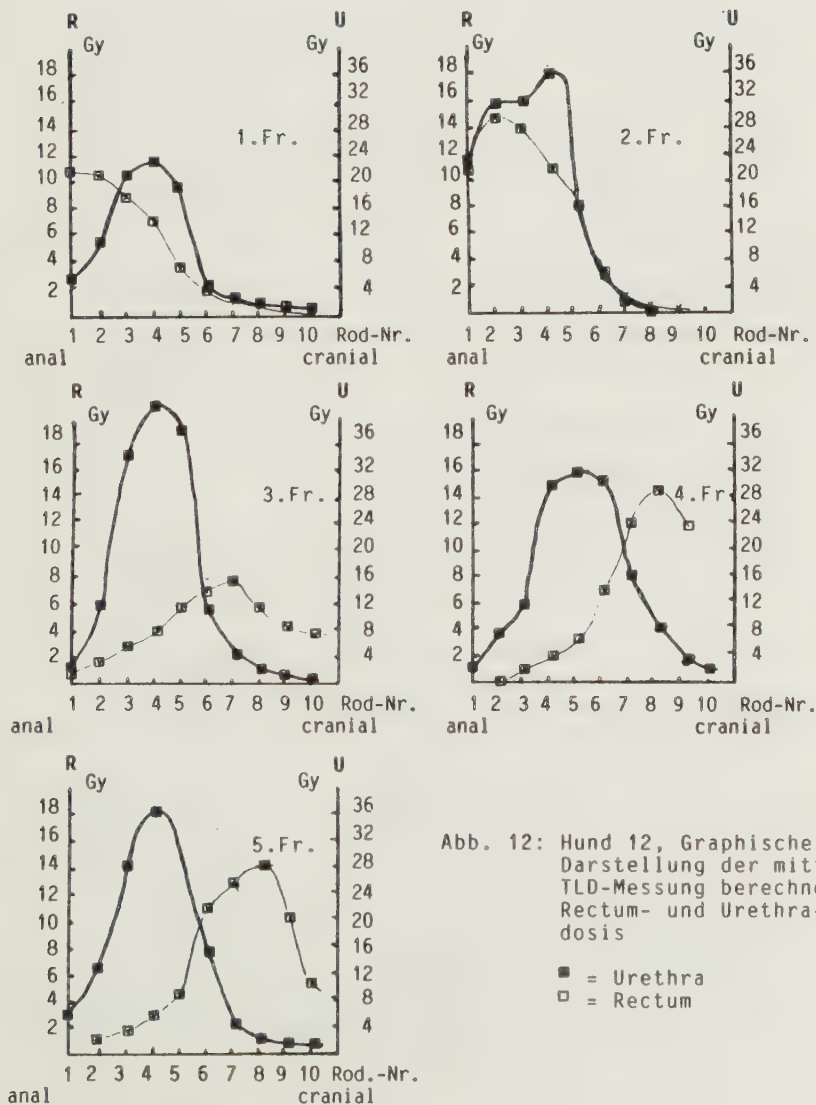


Abb. 12: Hund 12, Graphische Darstellung der mittels TLD-Messung berechneten Rectum- und Urethradosis

■ = Urethra
□ = Rectum

Dosisverteilung (BRACHY):

	Urethra	Rectum
1. Fraktion:	20 Gy	max. 8 Gy - 2 Gy
2. Fraktion:	22 Gy	max. 8 Gy - 1 Gy
3. Fraktion:	22 Gy	max. 8 Gy - 2 Gy
4. Fraktion:	20 Gy	max. 8 Gy - 2 Gy
5. Fraktion:	20 Gy	max. 8 Gy - 2 Gy
Gesamtdosis:	104 Gy	max. 40 Gy

Versuchsdauer:

Getötet 3 Monate nach der letzten Bestrahlung wegen Rectumulceration, Path.-Nr. A 578/84.

Histologische Untersuchung:

Prostata: zentrale Prostataanteile großflächig koagulationsnekrotisch, bandförmige Nekrosen bis ins paraprostatiche Fettgewebe, gemischt-zellige Infiltration und teilweise starke Fibrosierung des Interstitiums.

Urethra: periurethral partiell koagulierte und eitrig einschmelzende Nekrosen, Urethra selbst o.B.

Blase: focal umschriebene Myolysen, herdförmige Proliferation glatter Muskelfasern und Fibrosierung in der Tunica muscularis.

Rectum: großflächige, tiefe, bis zur Tunica muscularis durchgreifende akut ulcerierende und nekrotisierte Proctitis.

Hund 13:

Schäferhundbastard, ca. 4 Jahre alt, ca. 30 kg Gewicht.

Dosis:

60 Gy, 5 Fraktionen in wöchentlichem Abstand mit 4 Nadeln und je 4 Quellenhaltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Größtenteils Einschluß der Drüse in die 12 Gy-Isodose, im Kapselbereich in die 10 Gy-Isodose bei allen fünf Fraktionen.

Messung:

TLD-Messung: Rectum 5 Fraktionen, Urethra 1., 2., 3. und 5. Fraktion (Tab. 6, Abb. 13).

HL-Sonde: 2., 3., 4. und 5. Fraktion (siehe Tab.9)

Dosisverteilung (BRACHY):

	Urethra	Rectum
1. Fraktion:	18 Gy	max. 6 Gy - 1 Gy
2. Fraktion:	20 Gy	max. 7 Gy - 1 Gy
3. Fraktion:	15 Gy	max. 7 Gy - 1 Gy
4. Fraktion:	20 Gy	max. 7 Gy - 1 Gy
5. Fraktion:	15 Gy	max. 6 Gy - 1 Gy
Gesamtdosis:	88 Gy	max. 33 Gy

Versuchsdauer:

Getötet nach 7 Monaten wegen starker Abmagerung bei normaler Nahrungsaufnahme, ca. 3 Monate nach der Be-

Tab. 6: Hund 13; Ergebnisse der TLD-Messung der Urethra- sowie Rectumdosis in rd.

Rod	1.Fraktion		2.Fraktion		3.Fraktion		4.Fraktion		5.Fraktion	
	U	R	U	R	U	R	U	R	U	R
anal	294	324*	144	245	101	0,033		85	217	25
	480	286	233	377	132	0,042		57	427	30
	839	283	428	588	134	0,044		101	886	35
	1329	252	1205	748	146	0,047		161	1832	45
	1423	266	1764	654	180	0,056		237	2332	53
cranial	1178	247	1293	307	205	0,079		451	2189	82
	759	228	555	206	226	0,087		487	1213	101
	398	157	269	144	235	0,094		528	481	136
	216	139	173	95	211	0,123		341	296	231
	113	103	102	64	176	0,149**		253	169	343**

U = Urethra, R = Rectum, * = Maximaldosis auf dem 1. rod
 ** = Maximaldosis auf dem 10.rod
 = Maximaldosis jeder Fraktion **fettgedruckt**

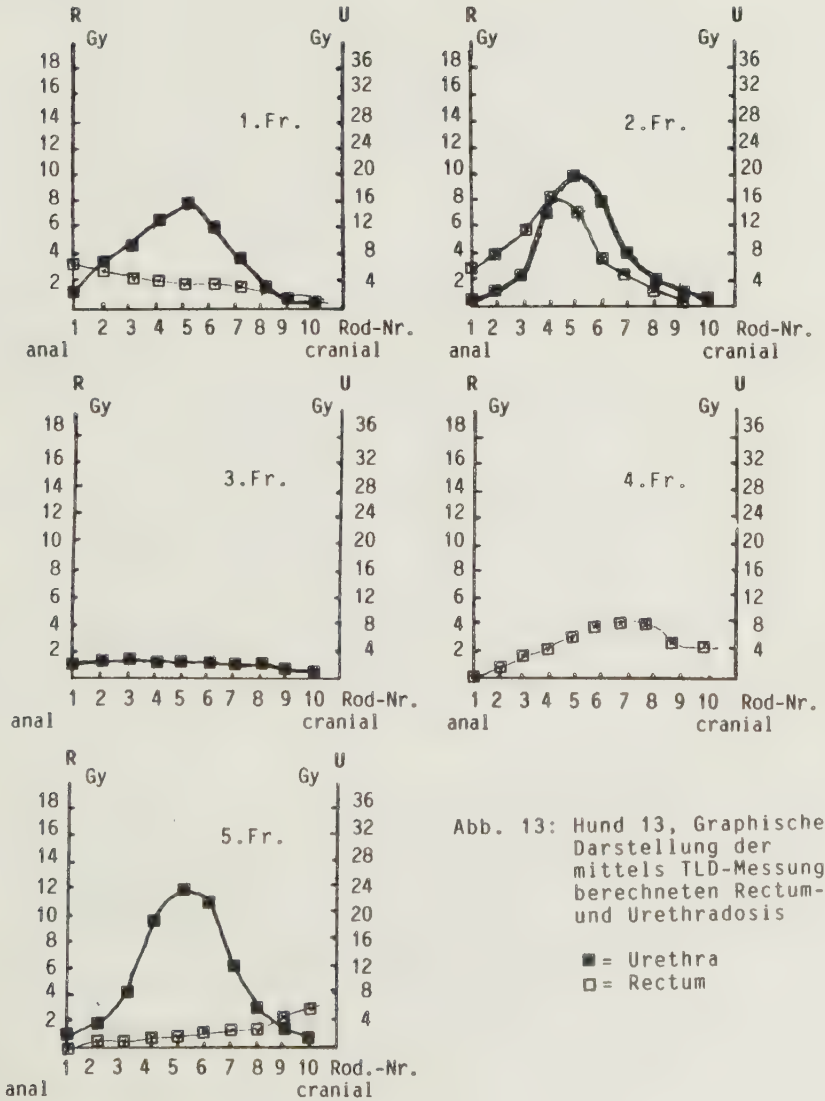


Abb. 13: Hund 13, Graphische Darstellung der mittels TLD-Messung berechneten Rectum- und Urethradosis

■ = Urethra
□ = Rectum

strahlung erstmals klinisch auffällig wegen Stuhlab-satzbeschwerden, jedoch gute Erholung. Path.-Nr. 609/85.

Histologische Untersuchung:

Prostata: dorsal im Muskel und Bindegewebsmantel tiefe koagulierende und eitrig nekrotisierende Entzündung; diffuse Atrophie des Drüsenepithels mit focal regeneratoischer Hyperplasie. Interstitium fibrosiert und rundzellig infiltriert, focal erhaltenes Drüsenepithel.

Urethra: prostatistische Urethra o.B. Im periurethralen Muskel- und Bindegewebsmantel:

a) (dorsal) großflächig fibrinbedeckte Koagulationsnekrose und regeneratoische Hyperplasie der quergestreiften Muskulatur.

b) (latero-basal einseitig) focal eitrig und nekrotisierende Entzündung, arterielle Intimanekrosen, Gefäßthromben und perivesikale Rundzellinfiltrate.

Blase: o.B.

Rectum: herdförmig tiefe ulcerierende zentral perforierte eitrig und nekrotisierende Proctitis, in Synechie mit dem Dorsum prostatae (perforiertes Ulcus recti).

Hund 14:

Schäferhundbastard, ca. 5 Jahre alt, ca. 30 kg Gewicht.

Dosis:

60 Gy, 5 Fraktionen in wöchentlichem Abstand mit
4 Nadeln und je 4 Quellenhaltepunkten/Nadel.

Isodosenverlauf (BRACHY):

Guter Einschluß der gesamten Drüse in die 12 Gy-Iso-
dose bei allen fünf Fraktionen.

Messung:

TLD-Messung: Rectum und Urethra 5 Fraktionen

(Tab. 7, Abb. 14).

HL-Sonde: 1., 2. 3. und 4. Fraktion (siehe Tab.9).

Dosisverteilung (BRACHY):

	Urethra	Rectum
1. Fraktion:	20 Gy	max. 10 Gy - 2 Gy
2. Fraktion:	15 Gy	max. 6 Gy - 1 Gy
3. Fraktion:	20 Gy	max. 8 Gy - 2 Gy
4. Fraktion:	15 Gy	max. 7 Gy - 2 Gy
5. Fraktion:	15 Gy	max. 7 Gy - 2 Gy
Gesamtdosis:	85 Gy	max. 38 Gy

Versuchsdauer:

Getötet 8 Tage nach der letzten Bestrahlung, klinisch:
wegen Harnröhrenfistelverschluss, Harnwegsinfekt mit
hämorrhagischer Cystitis nach der 2. Fraktion. Nach

Tab. 7: Hund 14; Ergebnisse der TLD-Messung der Urethra- sowie Rectumdosis in rd.

	Rod	1.Fraktion		2.Fraktion		3.Fraktion		4.Fraktion		5.Fraktion	
		U	R	U	R	U	R	U	R	U	R
anal	1	295	254	348	65	0.145	0.037	311	89	313	551
	2	624	332	518	102	0.162	0.040	671	122	523	854
	3	1500	477	1001	119	0.237	0.044	1164	220	1098	1100
	4	2082	711	1306	178	0.260	0.046	1582	332	1511	1448
	5	2467	916	1280	237	0.360	0.058	1936	617	1582	1196
cranial	6	2093	572	794	277	0.553	0.082	1736	697	1397	431
	7	545	264	391	248	0.658	0.088	732	631	853	298
	8	264	163	187	190	82	0.108	471	500	511	180
	9	166	135	132	166	114	0.140	242	343	355	116
	10	112	76	81	125	122**	0.158**	155	120	205	80

U = Urethra, R = Rectum, ** = Maximaldosis auf dem 10. rod
Maximaldosis jeder Fraktion fettgedruckt

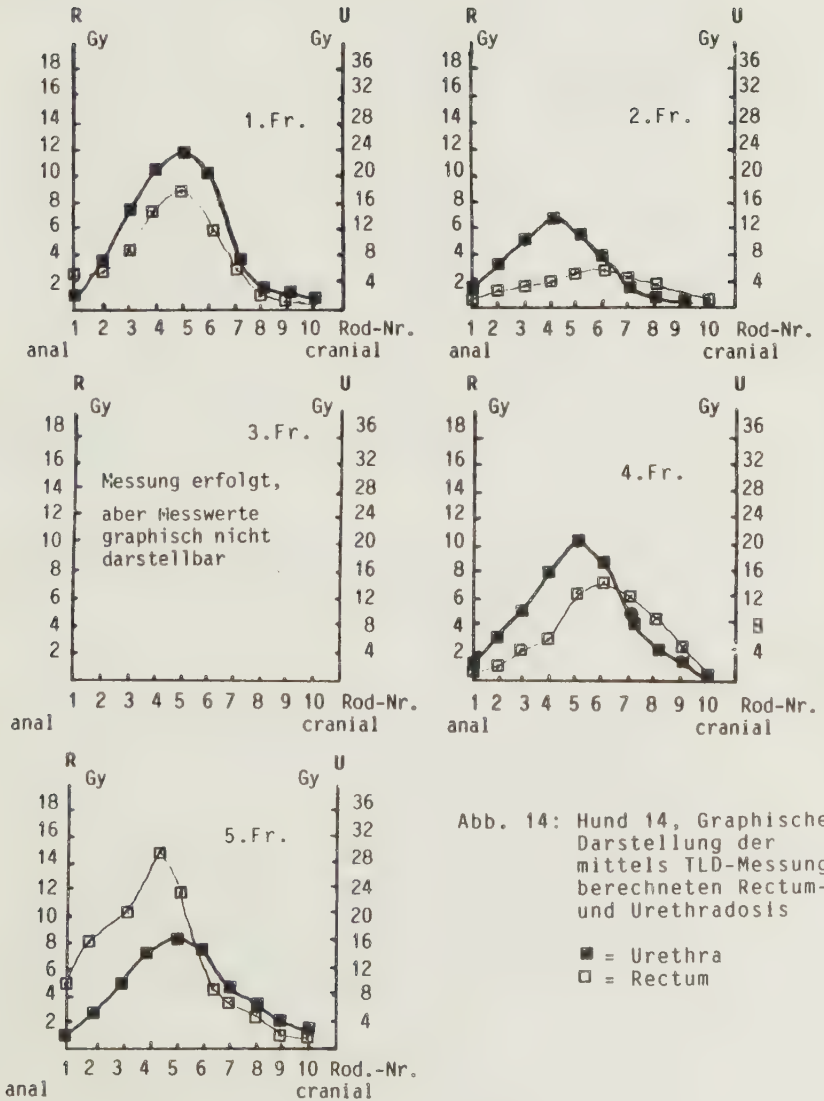


Abb. 14: Hund 14, Graphische Darstellung der mittels TLD-Messung berechneten Rectum- und Urethradosis

■ = Urethra
□ = Rectum

allgemeiner Antibiose nach 2 Tagen klinisch unauffällig. Path.-Nr. A 580/84.

Histologische Untersuchung:

Prostata: multifocal einschmelzende chron. eitrig-Entzündungen, latero-basal ein ausgebrannter Quadrant, erkennbar am totalen Schwund des Drüsengewebes, rundzellige Infiltrationen des fibrosierten Interstitiums.

Urethra: Epithel der Urethra diskret granulocytär durchwandert, focal wanddurchgreifende Koagulationsnekrosen. Ausgeprägte Hyperplasie des Urothels mit plattenepithelartiger Metaplasie.

Blase: Oedem der Lamina submucosa mit Einblutung (Nadelperforation), sonst o.B.

Rectum: o.B.

4.2 Ergebnisse der Thermolumineszenzdosimetrie in Rectum und Urethra

Insgesamt wurden bei 5 Hunden (Hunde 10 - 14) 24 TLD-Messungen im Rectum sowie 21 TLD-Messungen in der Urethra durchgeführt (Tab. 2 - 6, Abb. 10 - 14).

Obwohl bei den einzelnen Hunden in jeder Fraktion die

Prostata mit der gleichen Dosis bestrahlt wurde, zeichneten sich von Fraktion zu Fraktion auffallend große Differenzen der jeweiligen Rectal- bzw. Urethraldosis ab. So hatte z. B. Hund 10 bei der 2. sowie 4. Fraktion eine maximale Rectumisodose von 441 rd bzw. 564 rd, während in der 3. und 5. Fraktion Maximalisodosen von 1736 rd bzw. 1383 rd im Rectum gemessen wurden. Hoch war die Isodose sowohl im Rectum als auch in der Urethra dort, wo eine oder mehrere Spicknadeln sehr nahe dem zu bestrahlenden rod lagen; niedrig dort, wo ein größerer räumlicher Abstand zwischen Spicknadel und TLD-rod lagen.

Lag der Maximalwert einer TLD-Kette (10 rods) auf dem 1. (Hund 10, 5.Fr.; Hund 11, 1. Fr.; Hund 12, 1. Fr.; Hund 13, 1. Fr.) bzw. 10. rod (Hund 13, 3. und 5. Fr.), dann lag die TLD-Kette zu weit cranial bzw. caudal (anal) im Tier. Folglich ist nicht sicher zu sagen, ob diese höchsten Werte tatsächlich die wirklichen Maximaldosen der jeweiligen Fraktion widerspiegeln.

4.3 Vergleich TLD-Messung - Computerprogramm BRACHY

Beim Vergleich der Maximaldosen der TLD-Messung von Rectum und Urethra mit den bei der Bestrahlungsplanung vorberechneten Werten des Computerprogrammes BRACHY ergab sich eine vertretbare Übereinstimmung.

Tab. 8: Summierte Maximaldosen der TLD-Messung im Vergleich mit den Maximaldosen des Computerprogramms BRACHY in Gy (Vergleich identischer Fraktionen).

	TLD		BRACHY	
	U	R	U	R
Hund 10	≥ 47.3	$\geq 41.$	52	max. 30
Hund 11	82	≥ 27.5	62	max. 39
Hund 12	171.4*	≥ 60.5	104	max. 40
Hund 13	57.5	≥ 19.4	68	max. 33
Hund 14	74.1	≥ 33.4	85	max. 38

* TLD-rods mit Urin benetzt

Bei diesen Messungen sind der sehr steile Dosisabfall sowie evtl. Sondenbewegungen durch die Darmperistaltik während des Bestrahlungsvorganges zu berücksichtigen.

4.4 Vergleich TLD-Messung - Halbleiter-Sonde

Es wurden insgesamt 13 Messungen mit der Halbleiter-Sonde (HL-Sonde) im Rectum durchgeführt; die Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tab. 9: Maximaldosen der HL-Sondenmessung in rd.

	1. Fr.	2. Fr.	3. Fr.	4. Fr.	5. Fr.
Hund 11	-	-	> 609	> 620	501
Hund 12	-	-	> 730	-	>1260
Hund 13	-	762	88	609	> 218
Hund 14	745	476	34	518	-

Tab. 10: Vergleich der summierten Maximaldosen (Rectum) zwischen TLD-Messung und HL-Sonde in Gy (gleiche Bestrahlungsfractionen).

	TLD	HL-Sonde
Hund 11	17.7 ***	> 17.3 ***
Hund 12	20.3 **	> 19.9 **
Hund 13	$\geq$ 16.2****	> 16.8****
Hund 14	> 18.9****	> 17.7****

** = 2 Fraktionen

*** = 3 Fraktionen

**** = 4 Fraktionen

Erwartungsgemäß ergab sich bei dieser Gegenüberstellung der TLD-Werte mit denen der HL-Sonde eine sehr gute Übereinstimmung. Hier muß berücksichtigt werden, daß das TLD-Kristall mit dem Maximalwert nicht immer exakt an der Stelle der Meßkammern des Schlauchkammerdosimeters lag.

4.5 Gesamtsicht der Ergebnisse

Die Dosismessungen ergaben, daß die Harnröhre etwa $\frac{4}{5}$ der Randdosis der Prostata und das Rectum etwa $\frac{1}{3}$ der Konturdosis erhielt. Ab 32 Gy high-dose-rate-Bestrahlung am Rectum traten deutliche Strahlenschäden auf, die ab 45 Gy zu Ulcerationen führten. Rectum-ulcerationen traten bei länger beobachteten Hunden mit einer high-dose-rate-Bestrahlung mit mehr als 45 Gy an der Prostatakontur immer ca. 3 Monate nach der letzten Bestrahlung auf (vergleiche Tabelle 2). Strahlungsbedingte Urethralstrikturen traten bei keinem Hund auf, häufig kam es jedoch zu Verklebungen der Harnröhre im Bereich der Fistel. In Zusammenhang mit einem Harnwegsinfekt kam es dadurch zweimal zu einer hämorrhagischen Cystitis, einmal mit Infektsteinbildung in der Blase und der Harnröhre (Hde.9,10). Bei dem Hund mit freiem Harnabfluß heilte die Cystitis nach Antibiotikagabe innerhalb von 2 Tagen klinisch aus. Bei dem Hund mit dem Harnröhrenverschluß durch die Steine (Hund 10) kam es zu einer nekrotisierenden Cystitis der gesamten Blasenwand. Die teilweise gefundene Fibrosierung der Blase und das Auftreten riesiger Fibroblasten ist eine typische Strahlenreaktion (18), sie wurde jedoch nur bei Hund 14 gefunden.

Akutreaktionen konnten im klinischen Verlauf bei keinem Hund beobachtet, histologisch konnte bei den 24 Std. bis 8 Tagen nach der Bestrahlung getöteten Hunden keine wesentliche, erkennbare Strahlungsreaktion festgestellt werden. Bei dreien der langzeitbeobachteten Hunde (Hund 10, 12, 13) kam es nach 3 bzw. 5 Monaten zu Rectumulcerationen. Diese Tiere hatten 3 x 30 Gy bzw. 5 x 15 Gy bzw. 5 x 12 Gy erhalten.

Der Vergleich der durch TLD und HL-Messung ermittelten Rectum- und Urethraisodosen mit den vom Computerprogramm BRACHY vorberechneten Isodosen ergab z. T. deutliche Unterschiede. Die computerberechneten Rectum- und Urethraisodosen gehen allerdings vom anatomischen Idealzustand (gleicher Abstand vom Rectum und Urethra zur Prostata, keine Lagebeeinflussung durch Blasenkontraktionen und Darmperistaltik) aus, der Vergleich mit den TLD-Messungen (HL-Sonde) zeigte, daß nach Lage der Spicknadeln in der Prostata und ihrem Abstand zu Urethra und Rectum (Überlagerungsphänomen) sehr unterschiedliche Isodosen zustande kamen.

5. DISKUSSION

Die Thermolumineszenzdosimetrie eignete sich besonders gut für die experimentellen Messungen, da sie über hohe Reproduzierbarkeit und Präzision verfügt und zudem durch die geringe Größe der rods, die sehr einfach und in großer Zahl im Tier installiert werden können, jedem anderen Dosimetrieverfahren überlegen ist. Das punktförmige Meßvolumen bei weitgehender Gewebeäquivalenz - der das Strahlenfeld praktisch nicht beeinflussenden Detektoren verleiht dieser Technik die Überlegenheit über andere Meßverfahren. Ein weiterer einzigartiger Vorteil liegt neben dem weiten Meßbereich ($10^{-5} \text{ R} - 10^{+5} \text{ R}$) in der Unabhängigkeit der Meßwerte von Luftdruck, Luftfeuchtigkeit und normalen Temperaturschwankungen.

Bei Auswertung der TLD-Messungen zeigte sich, daß die TLD-Ketten nicht immer optimal lagen. Die Bestrahlungen wurden in einem Hochsicherheitsgebäude durchgeführt; dort war die Verifizierung der Lage der TLD-Ketten vor der Bestrahlung mit röntgenologischen Mitteln aus lokalen und zeitlichen Gründen nicht möglich.

Eine weitere Schwierigkeit betreffs der Lage der TLD-Ketten in Rectum und Urethra lag in der Darmperi-

staltik bzw. Blasenkontraktion. Die Blasenkontraktionen hatten, wie die Ergebnisse zeigen, geringere Einflüsse auf die Lage der TLD-Ketten als die Darmperistaltik. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen war es nicht möglich, die Darmperistaltik medikamentell auszuschalten.

Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß in der Harnröhre die rods manchmal mit Urin benetzt wurden, was bei der Auswertung durch Glühen der TLD-rods evtl. vermehrt Licht erzeugt und so erhöhte Werte ergeben haben könnte (siehe Hund 12, Urethra).

Die chronische teilweise eitrige Prostatitis, die bei mehreren Hunden gefunden wurde, ist bei älteren Hunden häufig und somit keine direkte Strahlenfolge.

Zu der Wertung der beiden Meßverfahren (TLD u. HL-Sonde): Die TLD-Messung ist objektiver und genauer wegen der zahlreicheren Meßpunkte. Allerdings ist die TLD-Messung arbeitsaufwendiger - nicht nur, daß die TLD-rods jedes Mal vor der Bestrahlung neu kalibriert wurden, auch zur Dosismessung war wiederum eine Vortemperatur notwendig.

Demgegenüber hat die HL-Sondenmessung ihren Vorteil darin, daß der angeschlossene Rechner noch während der Bestrahlung seine Meßergebnisse aus-

druckt.

Hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad strahlentherapeutischer Komplikationen nimmt der Darm unter den verschiedenen Normalgeweben eine Sonderstellung ein. Bereits im ersten Jahrzehnt klinischer Strahlentherapie wurden intestinale Strahlenschäden dokumentiert. Rubin und Casarett setzten im Jahr 1972 (34) anhand klinischer Daten folgende Toleranzdosen (TD 50/5 d.h. in 50 % der Fälle innerhalb von 5 Jahren) für den menschlichen Magen-Darm-Trakt bezüglich Spätschäden fest: Magen 50 Gy, Dünn- und Dickdarm 65 Gy, Rectum 80 Gy (Gesamtdosen fraktionierter Bestrahlungen). Bei den vorliegenden Versuchen zeigte sich deutlich - Übereinstimmung mit Versuchen am Rattenrectum (25) - daß ab 32 Gy high-dose-rate-Bestrahlung am Rectum Strahlenschäden bis zu Ulcerationen (ab 45 Gy) auftreten. Trotzdem der von Rubin und Casarett festgestellten analwärts abnehmenden Strahlensensibilität treten strahlentherapeutische Nebenwirkungen vor allem im distalen Darmbereich (Colon descendens, Colon sigmoideum, Rectum) auf. Das liegt einmal, abgesehen von den Tumoren des Oberbauches, die derzeit keine Indikation zur Strahlentherapie darstellen, an der überwiegenden Häufigkeit von gynäkologischen sowie urologischen Tumoren im Vergleich zu sonstigen Tumoren des

Bauch- und Beckenbereichs. Zum anderen kommen am Dickdarm leicht hohe Dosen wegen der relativen Unbeweglichkeit (vor allem am Rectosigmoid) zustande, was am Dünndarm durch stetige Peristaltik (mit Wechsel der exponierten Darmabschnitte) bis zu einem gewissen Grad verhindert wird (35). Besonders kraß wirkt sich dieses Phänomen bei der Bestrahlung des Prostatacarcinoms aus, wo die benachbarte Wand des wenig beweglichen Rectums ständig maximalen Strahlendosen ausgesetzt ist. Aus diesen Gründen ist wohl eine niedrigere Dosierung als die von Rubin und Casarett beschriebene zu wählen.

Seit den 30er Jahren dieses Jahrhunderts wurde eine Fülle von klinischen Studien zu Strahlenschäden am Darm nach Bestrahlung durchgeführt (1, 39, 40). Die Angaben zur Häufigkeit schwerer intestinaler Strahlenschäden in der Literatur schwanken zwischen 0,5 und 20 % (2). Häufigste Indikationen zu Operationen zur Beseitigung von Strahlenschäden stellten Ileus - und Subileuszustände dar (2, 27). Weitere Operationsindikationen nach Bestrahlung waren in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit: Fisteln, Ulcerationen, Perforationen und Blutungen. Postoperative Komplikationen führten zu hohen Sterberaten zwischen 10 und 55 % (2, 10, 24, 27).

Akute Strahlenreaktionen des Darmes, die weitgehend vom Ausmaß der Epithelschädigungen bestimmt werden, sind von den chronischen Reaktionen zu unterscheiden, die immer eine Schadenskombination sämtlicher Gewebsanteile des Darmes, also auch der Gefäße, des Bindegewebes, der Muskulatur, der Nerven und des serösen Überzuges sind. Hier sei auf die tierexperimentellen Untersuchungen über chronische Strahlenwirkungen von Geraci et al. (17) und Hauer Jensen et al. (19) am Rattendünndarm und von Black et al. (4) sowie der Arbeitsgruppe um Terry und Denekamp (38) am Ratten- bzw. Mäusedickdarm hingewiesen. Geraci et al. (17) und Hauer Jensen et al. (19) bestrahlten nach außen verlagerte Dünndarmsegmente und bestimmten anhand der dabei gewonnenen Dosiseffektkurven eine mittlere letale Dosis von 22 Gy. Black et al. (4) entwickelten ein System zur Quantifizierung histologischer Veränderungen nach Bestrahlung und beobachteten bei der Einzeitbestrahlung eine dosisabhängige Zunahme der pathologischen Veränderungen. Terry und Denekamp (38) bestrahlten den Enddarm und ermittelten eine LD 50 (über den Zeitraum von 6 Monaten) bei 26 Gy.

Seit fast einem Jahrzehnt untersucht Hubmann (21) chronische Strahlenwirkungen auf den Enddarm mittels externer Bestrahlung eines definierten Endabschnitts der Ratte und stellte den nach 30 - 200 Tagen auftretenden Darmverschluß als geeigneten Endpunkt zur Quantifizierung chronischer Strahlenschäden dar. Kiszal (22) setzte diese Studien fort und beschrieb anhand einer histologischen Untersuchungsreihe die Pathogenese des Darmverschlusses, wobei er der ulcusbedingten Schädigung der Muscularis propria eine Hauptrolle zuwies (vergleiche Hunde 9, 12, 13). Mit unterschiedlicher fraktionierter Bestrahlung untersuchte er weiterhin den Zeitfaktor und stellte dabei eine große Erholungskapazität des Enddarms fest. Sein wichtigstes Ergebnis bei seinen Versuchen war die Beobachtung, daß die Toleranzdosis des Darms sehr stark von der Größe des Bestrahlungsfeldes abhängig ist. Auch dies deckt sich mit den vorliegenden Untersuchungen; auch hier ergaben sich sehr steile Dosisgradienten über eine durch TLD-rods gemessene Strecke von ca. 10 cm.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Seit 1982 wurde in Anlehnung an das gynäkologische Bestrahlungsverfahren beim Collum- und Corpuscarcinom eine Methode zur high-dose-rate-Afterloading-Bestrahlung der Prostata mit hochaktiven Iridium-192 entwickelt. Für die Untersuchungen wurden 4- 5-jährige Hunde benutzt, denen unter transrectaler Ultraschallkontrolle in totaler Infusionsnarkose mit Hilfe eines Zielgerätes vier Hohlnadeln perineal in die Prostata eingestochen wurden. Die Bestrahlungsplanung erfolgte mit dem Computerprogramm "BRACHY", wobei die Position der Nadeln dem Rechner entweder vom Polaroidsonographiebild oder dem Röntgenbild eingegeben wurde. Die Nadeln wurden dann an das Bestrahlungsgerät Gamma-tron angeschlossen, eine Strahlenquelle von 2 x 1 mm Größe an einem Draht aus einem Strahlentresor ausgefahren und in 5-mm-bzw. 10-mm-Schritten in den Nadeln bewegt. Auf diese Weise wurde das gesamte Prostata-volumen bestrahlt. Die Strahlendosis wurde durch die Verweildauer des Strahlers an jedem Haltepunkt gemäß seiner Lage im Organ variiert. Die gesamte Bestrahlungszeit betrug in Abhängigkeit von der aktuellen Strahlungsenergie der Iridiumquelle ca. 15 Minuten

bei 4 Nadeln und 15 Gy an der Prostatakontur. Dieses Strahlentherapieverfahren wurde an 14 Hunden auf seine praktische Anwendbarkeit getestet. Von Hund 10 an wurden die vorberechneten Isodosen von Urethra und Rectum mittels Thermolumineszenzdosimetrie überprüft. Die Gesamtdosen bei der Bestrahlung lagen zwischen 10 Gy und 90 Gy bei 1 - 5maliger Fraktionierung. Jeweils ein Tier mit gleicher Strahlendosis wurde 24 Stunden bis 8 Tage nach der Bestrahlung getötet, um Akutreaktionen festzustellen, das jeweils andere Tier 3 - 15 Monate beobachtet um Spätreaktionen abschätzen zu können. Neben der Isodosenmessung von Rectum und Urethra mittels TLD wurden die Rectumisodosen weiterhin durch ein Schlauchkammerdosimeter gemessen.

Beim Vergleich TLD - HL-Sonde zeigte sich, daß die TLD arbeitsaufwendiger, aber genauer als die HL-Messung ist, da die TLD-Messung über mehr TLD-Detektoren verfügt.

Die mittels Computer (BRACHY) vorberechneten Rectum- und Urethraisodosen gehen vom anatomischen Idealzustand (immer gleicher Abstand von Rectum und Urethra zur Prostata, keine Peristaltik) aus; der Vergleich mit den Messungen zeigte, daß nach Lage der Spicknadeln in der Prostata und ihrem

Abstand zu Urethra und Rectum sehr unterschiedliche
Isodosen zustande kamen.

7. SUMMARY

Studies of Iridium-192-Afterloading-Radiation of the dog's prostate - under special regard of Thermoluminiscent Dosimetry.

Since 1982 a method of high-dose-rate Afterloading-radiation of the prostate with highly active Ir-192 was developed, which is known from the gynaecological radiation-therapy of the collum- and corpuscarcinoma. 4- till 5-years old dogs were used for the experiments; 4 needles were placed perineally into the prostate under transrectal ultrasonographical control in total infusionanaesthesia. The planning of radiation was made by the computerprogram BRACHY, the position of the needles was given into the computer by the polaroid ultrasonographypicture or by X-ray-radiography. The needles were connected to the Gammatron, a radiation-source of 2 x 1 mm was driven out of the radiation-safe in a wire and then moved in 5-to-10-mm-steps within the needles. So the whole volume of the prostate was radiated. The dose of radiation could be varied by the time, the Iridium-192-wire stayed on each holding-point in the prostate. The whole time of radiation lasted

about 15 minutes with 4 needles and 15 Gy for the prostate (depending on the actual activity of the Iridium-Isotope). This method of radiation - therapy was tested on 14 dogs for its practical use. The precalculated isodoses of rectum and urethra could be verified by Thermoluminescent Dosimetry. The total doses of radiations were between 10 Gy and 90 Gy (one to five fractions). Mostly two dogs were radiated with the same dosis - one was sacrificed shortly after radiation to check acute reactions, the other was observed for 3 to 15 months after radiation to check chronical reactions. Parallel to the measuring of isodoses of rectum and urethra by TLD, the rectum-isodoses were measured with Semiconductor detectors.

The comparison TLD - HL-System showed, that TLD implies expended energy, but is more exact, because TLD-measurement has more thermoluminescent detectors.

The precalculated isodoses of rectum and urethra (BRACHY) base on an ideal anatomical situation (same distance of rectum and urethra / prostate). The comparison with the real measurement showed, that there were big differences in the isodoses

from fraction to fraction depending either on the position of the needles or their distance to rectum and urethra.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Bacon, H. E.:
Radiation proctitis.
Radiology 29, 574-576, (1937)
- (2) Baer, U.; Bauknecht, K.-J.; Souchon, R.; Viebahn, C.:
Strahlenspätchäden am Darm.
Münch. med. Wschr. 13, 503-507, (1981)
- (3) Bartsch, G.; Egender, G.; Hubscher, H.; Rohr, H.:
Sonometrics of the prostate.
J. Urol. 127, 1119 - 1121, (1982)
- (4) Black, W. C.; Gomez L. S.; Yuhaz, J. M. and
Kligerman, M. M.:
Quantitation of the late effects of X-irradiation
on the large intestine.
Cancer 45, 444 - 451, (1980)
- (5) Bonard, M.; Boillat, J. J.; Rouniondi, S.;
Douglas, P.; Dragon, V.; von Niederhausen, W:
Transrectal ultrasonography and dosimetry with
Caesium-137 in the treatment of incidental
prostatic cancer.
6th Congress of the European Association of
Urology, Copenhagen, 146 - 149, (1984)
- (6) Braun, J.; Kneschaurek, P.; Lindner, H.; Hofman, R.;
Erhardt, W.:
Vereinfachte Röntgenlokalisation von Strahlenquel-
len in der Brachytherapie.
1. Europ. Workshop: Interstitielle Strahlentherapie
des Prostatacarcinoms, Freiburg, (1984)

- (7) Braun, J.:
Transrectale Sonographie in Diagnostik und Therapie der Prostataerkrankungen.
Habilitationsschrift, TU München, (1985)
- (8) Braun, J.; Lindner, H.; Erhardt, W.;
Kneschaurek, P.; Schütz, W.:
Hochdosierte Strahlentherapie des Prostatacarcinoms
in Afterloading-Technik: Eine experimentelle Studie.
in: Experimentelle Urologie, Hrsg. v. R. Harzmann
et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1985)
- (9) Dietz; Schaetz; Schleiter; Teuscher:
Anästhesie und Operationen von Groß- und Kleintieren.
3. Aufl., Ferd. Enke Verlag Stuttgart, (1981)
- (10) Dirksen, P. K.; Matolo, N. M. and Trelford, J. D.:
Complications following operation in the
previously irradiated abdominopelvic cavity.
Amer. Surg. 178, 234 - 241, (1977)
- (11) Ellenberger, W.; Baum, H.:
Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere.
18. Auflage, Springer Berlin, (1943)
- (12) Erhardt, W.; Neumann, G.; Pfeiffer, U.; Stenger, D.;
Blümel, G.:
Die Fluanison-Fentanyl-(Hypnorm^R)-Metomidate
(Hypnodil^R)-Narkose beim Hund.
Kleintierpraxis 23, 363 - 370, (1978)
- (13) Erhardt, W.; Seiler, R.; Riedl, V.;
Aschenbrenner, G. und Blümel, G.:
Die Ultrakurz- und Hypnoanalgesie mit Alfentanil-
Etomidat beim Hund.
Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr. 98, 413' - 417, (1985)

- (14) Flocks, R. H.; Kerr, H. D.; Elkins, H. P.;
Culo, P. A.:
Treatment of carcinoma of the prostate by
interstitial radiation with radioactive gold
(Au-198), a preliminary report.
J. Urol. 68, 510-513, (1952)
- (15) Frank, M.; Stolz, W.:
Festkörperdosimetrie ionisierender Strahlung
Teubner-Verlagsgesellschaft, Leipzig,
63 - 67 (1969)
- (16) Fritjofson, A.; Lindagardh, G.; Odelberg-
Johnson, O.; Vikterlöf, K. J.:
Intraurethral irradiation of prostatic cancer
using afterloading technique.
In: Prostatic disease, Progr. in Clinical and
Biological Research 6, (1976)
- (17) Geraci, J. P.; Jackson K. L.; Christensen G.M.;
Parker, R. G.; Fox, M. S. and Thrower, P. D.:
The relative biological effectiveness of
cyclotron fast neutrons for early and late damage
to the small intestine of the mouse.
Europ. J. Cancer 10, 99 -102, (1974)
- (18) Gowing, N. F. C.:
Pathological changes in the bladder following
irradiation.
British J. Radiol. 33, 484
- (19) Hauer Jensen, M.; Sauer, T.; Devik, F.; Nygaard, K.:
Late changes following single dose Roentgen
irradiation of rat small intestine.
Acta Radiol. Oncol. 644, 1 - 5, (1983)

- (20) Herr, H. W.:
Jodine-125 implantation in the management
of localized prostatic carcinoma.
Urol. Clinics N . America 7, 605-607, (1980)
- (21) Hubmann, F. H.:
Effect of X-irradiation on the rectum of the rat.
J. Radiol. 54, 250-254, (1981)
- (22) Kisel, Z.:
Die chronische Wirkung ionisierender Strahlung
auf den Enddarm der Ratte.
Med. Diss., München (1983)
- (23) Knüpfermann, H.; Kuphal, K.; Bruggmoser, G.;
Wannenmacher, M.; Sinagowith, E.; Sommerkamp, H.:
Erster Erfahrungsbericht über die interstitielle
Strahlentherapie des Prostatacarcinoms mit
Jod-125-Kapseln.
Strahlentherapie 156, 161-165, (1980)
- (24) Lenner, V.:
Therapie von Strahlenfrüh- und spätschäden des
Darms.
Dtsche med. Wschr. 105, 912 - 914, (1980)
- (25) Lindner, H.:
Grundlagen der Afterloading-Therapie des
Prostatacarcinoms.
Habilitationsschrift, TU München, (1982)
- (26) Miller, L. S.:
Afterloading transperineal Ir.-192 wire
implantation of the prostate.
Radiology 131, 527-531, (1979)

- (27) Morgenstern, L.; Thompson, R. and Friedman, N. B.:
The modern enigma of radiation enteropathology:
sequelae and solutions.
Am. J. Surg. 134, 166 - 172, (1977)
- (28) Paschkis, R.; Tittinger, W.:
Radiumbehandlung eines Prostatasarkoms.
Wien. klin. Wschr. 23, 1715-1716, (1910)
- (29) Pasteau, O.:
Traitement du cancer de la prostate par le radium.
Rev. Mal. Nutr. 363, 17-21, (1911)
- (30) Price, D.:
Comparative aspects of development and structure
in the prostate.
Nat. Cancer inst. Monogr. 12, 1-2, (1963)
- (31) Regulla, D. F.; Balasubrahmanyam, V.:
Experiences with lithiumfluorid thermoluminescent
dosimetry system.
GSF-Bericht 1971, München, 124 - 139, (1971)
- (32) Regulla, D. F.:
Thermolumineszenzdosimetrie.
Institut für Strahlenschutz der GSF,
München, Bericht K 75, 1 - 24, (1975)
- (33) Ries, G.; Krieglsteiner, P.:
Möglichkeiten und Vorzüge des Afterloading-Ver-
fahrens bei der Kontakttherapie gynäkologischer
Tumoren.
Bayer. Ärzteblatt 3, 146 - 152, (1983)
- (34) Rubin, P. and Casarett, G. W.:
A direction for clinical radiation pathology.
Front. Radiat. Ther. Oncol. 6, 11 - 13, (1972)

- (35) Spiethoff, A.:
Chronischer Strahlenschaden am Enddarm der Ratte:
Beeinflußung durch Therapiemaßnahmen und Dosis-
fraktionierung.
Vet. Med. Diss., München (1984)
- (36) Syed, A.M.N., Puthawala, A., Tansey, L.A.,
Shamberg, A.M., Neblett, D., Mendez, R.,
Barloon, J.W., Ingram, J.E., Naftel, W.,
Mc Namara, C.:
Management of prostate carcinoma.
Radiology 149, 829-844, (1983)
- (37) Tansey, L.A.; Shamberg, A. M.; Syed, N. A. M.;
Puthawala, A.:
Treatment of prostatic carcinoma by pelvic
lymphadenectomy, temporary Iridium-192 implant
external radiation.
Urology 21, 6, 594-598, (1983)
- (38) Terry, N. H. A. and Denekamp, J.:
R. B. E. Values and repair characteristics for
colo-rectal injury after Cs-137 γ -rays and
neutron irradiation.
2. Fractionation up to 10 doses.
Accepted by J. Radiol. (1983) (in press)
- (39) Tison, P. M.:
Stenoses rectales et peri-rectales après traitement
par les agents physiques du cancer du col uterin.
Gaz. Med. de Paris, 15, 260-262, (1934)
- (40) Todd, T. F.:
Rectal ulceration following irradiation treatment
of carcinoma of cervix uteri.
Surg. Gynec. & Obst. 67, 617 - 631, (1938)

- (41) Whitmore, W. F.; Hilaris, B. S.; Grabstald, H.:
Retropubic implantation of Jodine-125 in the
treatment of prostatic cancer.
J. Urol. 108, 918-942, (1972)
- (42) Young, H.H.:
Technique of radium treatment of cancer of the
prostate germinal vesicle.
Surg. Gynec. & Obst. 34, 93-98, (1922)

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. vet. K. Tempel, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Abteilung Radiologie für die freundliche Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität sowie Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel, Direktor des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München für den Arbeitsplatz und die hilfreiche Beratung danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt, für die Überlassung des Themas und die sorgfältige Betreuung der Arbeit. Auch für sein Verständnis für Privates danke ich ihm.

Priv.-Doz. Dr. med. habil. J. Braun, Oberarzt der Urologischen Abteilung der Technischen Universität München danke ich für die großzügige Überlassung seiner Unterlagen. Herrn Dipl.-Phys. Dr. P. Kneschaurek, Klinik für Strahlentherapie der Technischen Universität München danke ich für seine Unterstützung sowie die fruchtbaren Diskussionen.

Den Herren Dr. Drexler und Dr. Regulla, Institut für Strahlenschutz der GSF in Neuherberg danke ich für die Bereitstellung der technischen Einrichtungen für den experimentellen Teil dieser Arbeit.

Ihren Mitarbeitern Ing. O. Schindewolf und Ing. K. Brand danke ich für ihre Unterstützung bei der praktischen Durchführung.

Ilonka, Benno und Sybille danke ich für die Reinschriften der Arbeit.

Lebenslauf
Manfred Reuter

Eltern: Dr. Karl Reuter
Gisela Reuter, geb. Heyder

Geburtsdatum: 10.03.1953

Geburtsort: München

Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung: Volksschule 1959-1963
Gymnasium 1963-1972
Hochschule:
1972-1976: Jurastudium an der LMU
in München und dem Juridicum der
Freien Universität Bonn
1977-1983: Tiermedizinstudium an
der LMU, München
3. Staatsexamen März 1983
Bestallung: April 1983
Berufliche Tätigkeit: Februar 1984
bis März 1985: Assistent bei Dr.med.
vet. G. Roser in Gablingen

